

Tumor de Merkel: estudio clínico, histológico, inmunohistoquímico y submicroscópico

Merkel cell tumour: a clinical, histological, immunochemical and microscopic study

I. García-Salces, J. Cortázar Vallet, P. Sánchez Salas, J. Pérez Pelegay, JM Agurruza Illaramendi,

M. Grasa Jordá, J. Lázaro*, FJ Carapeto

Servicio Dermatología y Venereología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".

Correspondencia:

Inés García-Salces

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa"

C/ San Juan Bosco, 15 - 50009 Zaragoza

Tel.: 976 556400

e-mail: igsderma@yahoo.es

Resumen

El carcinoma de Merkel es un tumor cutáneo primario de origen neuroendocrino poco frecuente y altamente agresivo tanto a nivel local como a distancia. Su aparición se ha asociado a múltiples etiologías entre las que destaca la exposición a la radiación ultravioleta. Si bien su diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos e histológicos, la inmunohistoquímica resulta útil en la confirmación diagnóstica. Debido a su agresividad y mal pronóstico aún hoy no existe un tratamiento estandarizado. Presentamos el caso de una paciente con carcinoma de Merkel de gran tamaño en extremidad inferior derecha y positividad en la técnica del ganglio centinela, revisando las técnicas diagnósticas y terapéuticas empleadas actualmente en el manejo de este tumor.

(I. García-Salces, J. Cortázar Vallet, P. Sánchez Salas, J. Pérez Pelegay, JM Agurruza Illaramendi , M. Grasa Jordá, J. Lázaro J, FJ Carapeto. Tumor de Merkel: estudio clínico, histológico, inmunohistoquímico y submicroscópico. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36:13-17)

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

Summary

Merkel cell carcinoma is an unusual and aggressive primary cutaneous tumor with neuroendocrine features. Several etiological factors have been proposed specially ultraviolet radiation exposition. Although its clinical presentation and characteristic histology are usually enough, immunochemistry features are very helpful to make an accuracy diagnosis. Because of its aggressive behaviour and bad outcome there are not standard therapeutic procedures established nowadays. We present a case of a patient with a Merkel cell carcinoma in right lower limb. Sentinel lymph node procedure was positive. We make a revision of diagnostic and therapeutic procedures used currently

Key words: *Merkel cell carcinoma, cutaneous neuroendocrine tumour, Merkel cell immunochemistry.*

El carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo primario raro con diferenciación neuroendocrina (carcinoma neuroendocrino primario: CNC) y de alta agresividad con crecimiento rápido y diseminación local y a distancia frecuentes.

Clínicamente se manifiesta como un nódulo cutáneo o subcutáneo único rosado, azulado o castaño rojizo con piel suprayacente íntegra, telangiectasias superficiales y un tamaño entre 0,5-5 cm (en general menor de 2 cm). Se han

comunicado, sin embargo, casos multifocales y ulceración en tumores de gran tamaño como el que presentamos a continuación.

Caso clínico

Mujer de 85 años con antecedentes personales de hipotiroidismo, hipertensión arterial y artritis reumatoide que consul-



Figura 1. Imagen clínica del tumor en muslo izquierdo.

tó por lesión de 3 meses de evolución y crecimiento progresivo en cara interna de muslo derecho.

A la exploración física se apreciaba una tumoración polilobulada de 5 cm de diámetro, rojo vinosa, bien delimitada, de bordes netos y superficie lisa que infiltraba el tejido subyacente (Figura 1). No se palpaban adenopatías locorregionales.

Ante la sospecha clínica de linfoma cutáneo se realizó biopsia de la lesión (Figura 2), en la que se apreciaba un epitelio sin alteraciones y en dermis una neoformación que adoptaba disposición trabecular o en islotes constituido por células poligonales de citoplasma pálido, núcleos grandes, redondos u ovoideos con cromatina granular muy evidente y nucléolos visibles junto a un índice mitótico elevado.

En el estudio inmunohistoquímico se encontró positividad para la Enolasa neuronal específica, citoqueratinas en gránulos paranucleares (Figura 3) y parcialmente para la EMA siendo negativas las tinciones de cromogranina, vimentina, S-100, HMB-45, CD3 y CD20 (sólo en el infiltrado inflamatorio difuso se apreciaban algunos linfocitos, algunos CD3+ y otros CD20+).

Tras la exéresis amplia del tumor se decidió realizar la técnica del ganglio centinela para valorar la posibilidad de llevar a cabo una linfadenectomía regional. Sin embargo, a pesar de demostrarse la afectación ganglionar mediante esta técnica, la familia de la paciente tras ser informada del procedimiento desestimó la práctica del vaciamiento ganglionar debido a la avanzada edad de la enferma.

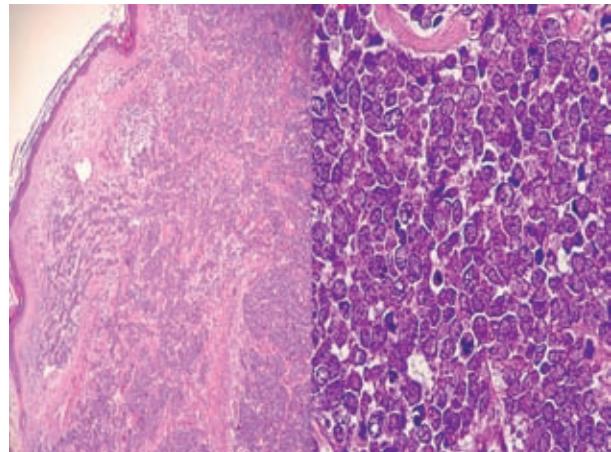


Figura 2. La dermis está invadida por una neoformación de disposición mayoritariamente trabecular. Células tumorales de contorno poligonal con núcleos redondos u ovoideos, cromatina regular y nucléolos visibles.

Comentario

La incidencia del CNC en Estados Unidos[1] es de 0,2-0,44 casos/100.000 habitantes, afectando principalmente a pacientes, como en nuestro caso, en la 7^a-8^a décadas de la vida (menor edad en pacientes inmunodeprimidos)[3], sin predominio de sexo (algunos autores refieren mayor incidencia en mujeres)[4]. Se ha descrito sobre todo en raza blanca[2] posiblemente por su relación con la exposición solar: aparece de mayor a menor frecuencia en polo cefálico (párpado y periorbitario), extremidades, glúteos y tronco. No obstante cualquier localización cutánea o mucosa es posible, habiéndose descrito peor pronóstico en estos últimos, especialmente en vulva y perianal[22].

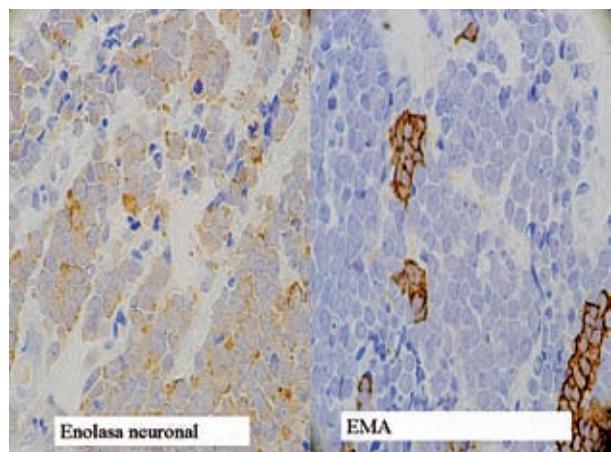


Figura 3. Positividad de la enolasa neuronal específica y positividad parcial de EMA.

Tabla 1. Estadificación del CNC (AJCC)

	T	N	M
Estadio Ia/I	T1	N0	M0
Estadio Ib/II	T2-T4	N0	M0
Estadio II/III	Cualquier T	N1	M0
Estadio III/IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Ia < 2 cm; Ib > 2 cm. Estadios I y II: bajo riesgo. Estadios III y IV: alto riesgo.			

Se han propuesto numerosos factores etiológicos siendo el más conocido la exposición solar, como demostraría la mayor incidencia en raza blanca, áreas fotoexpuestas y en pacientes tratados con PUVA; la coexistencia ocasional con otras neoplasias fotoinducidas (carcinomas espinocelular[5] y basocelular) y la detección de mutaciones genéticas inducidas por radiación UVB en células tumorales (P53[6], y el oncogén Ras). Otras posibles etiologías incluyen el eritema ab igne, la irradiación cutánea, la intoxicación por arsénico[9] y la inmunosupresión, tanto farmacológica[7] como secundaria a enfermedades: hematológicas, VIH[8], etc. Por último se ha visto la asociación del carcinoma neuroendocrino cutáneo con dos enfermedades sistémicas: la displasia ectodérmica congénita y la enfermedad de Cowden. En cuanto a las alteraciones genéticas, poco conocidas, se detectan con mayor frecuencia las traslocaciones y delecciones en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36). Hasta la actualidad no se ha podido demostrar la implicación de ningún oncogén o gen supresor.

Histológicamente se describen dos patrones, siendo lo más habitual la combinación de ambos dentro del mismo tumor (patrón mixto): un primer patrón nodular y/o difuso, similar al linfoma; y otro con células tumorales dispuestas en nidos, cordones y trabéculas.

En cualquier caso es importante destacar que la epidermis está habitualmente respetada, si bien se han descrito casos de CNC limitado a la epidermis y siempre asociado a carcinoma epidermoide *in situ*, denominándose en este caso CNC *in situ*, generalmente en EEII de mujeres.

En cuanto a la histogénesis tumoral se ha apuntado tradicionalmente a la malignización de células de Merkel, mecanorreceptores presentes en la capa basal de la epidermis (se han descrito células aisladas en dermis) que predominan en dedos, palmas, dorso de pies y labios. Este posible origen se ha sustentado por las similitudes ultraestructurales de estas células y las del CNC, y por la expresión por parte de ambas de enolasa neuroespecífica[17], citoqueratinas y neurofilamentos. Sin embargo el origen es aún hoy incierto, ya que el CNC predomina en zonas fotoexpuestas donde no abundan las células de Merkel y preserva la epidermis (ubicación habitual de estas

células) y la ausencia de expresión (no demostrada hasta hora en CNC) de metencefalina y péptido intestinal vasoactivo (VIP) sí expresadas en las células de Merkel. Como orígenes alternativos se han propuesto las células neuroendocrinas dérmicas, células del sistema APUD y células progenitoras pluripotenciales epidérmicas o anexiales[18].

El estudio inmunohistoquímico complementa el histológico, siendo la enolasa neuroespecífica el marcador más constante (60-100%). Las células tumorales poseen en primer lugar propiedades inmunorreactivas epiteliales: citoqueratinas epiteliales simple 7, 8, 18, 19 y sobre todo 20 (positiva en el 97% de los casos)[12] característicamente en forma de acúmulos paranucleares[13]. Esta CK20 también es empleada para la detección de micrometástasis en el ganglio centinela; antígeno epitelial de membrana: EMA(90%)[16]; antígeno carcinoembionario: CEA; Ver-Ep4 y desmoplacina. Presentan también propiedades neuroendocrinas: enolasa neuroespecífica, cromogranina A (100%) y B (72%) y sinaptofisina. Y por último propiedades neurales: neurofilamento L y polipéptido M.

Destaca la negatividad al S-100, HMB-45 y el antígeno leucocitario común.

Si bien la CK20 es positiva en la mayoría de CNC sólo se expresa en aproximadamente el 3% de los tumores microcíticos de pulmón. Por el contrario el TTF-1 (thyroid transcription factor-1) positivo en múltiples tumores incluido el microcítico pulmonar, no es expresado en el CNC. Todo esto sugiere que la combinación de ambos marcadores podría ayudar en el diagnóstico diferencial entre estas dos neoplasias[15].

En cuanto a la microscopía electrónica en este tumor si bien no es imprescindible sí se considera un elemento de gran utilidad diagnóstica. Se describen 3 tipos de células tumorales

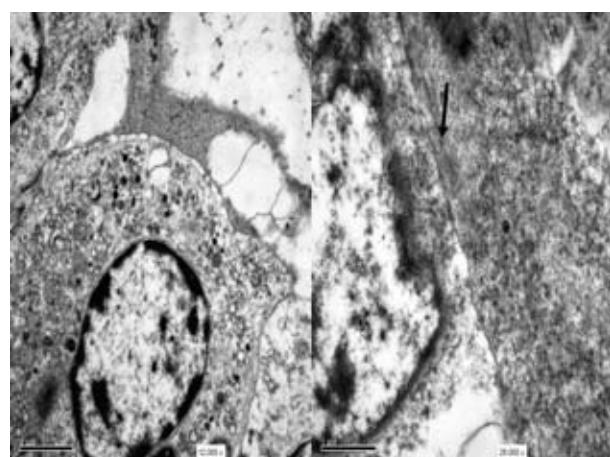


Figura 4. Microscopía electrónica: gránulos secretores electrodensos agrupados en la periferia celular con pequeñas extensiones citoplasmáticas (izqda.) y escasos filamentos de citoqueratinas (dcha.).

desde la perspectiva del microscopio electrónico: el trabecular, el intermedio (nuestro caso) y el de células pequeñas.

Se aprecia un núcleo lobulado y citoplasma con aparato de Golgi prominente; gránulos neurosecretores en las prolongaciones citoplasmáticas y, característicamente, haces de filamentos concéntricos yuxtanucleares (Figura 4) que eran poco abundantes en nuestro caso.

La valoración clínica debe incluir además de la anamnesis y exploración, una histología compatible que aportará el diagnóstico definitivo con la ayuda de las técnicas inmunohistoquímicas. En el estudio de extensión se recomienda la realización de una radiografía de tórax para descartar que la lesión cutánea sea una metástasis de un posible tumor microcítico pulmonar. La práctica de TAC o RNM se valorará en función de la sintomatología del paciente o los hallazgos clínicos. Cabe destacar la importancia progresiva de los estudios de medicina nuclear en el estadiado de este tumor, no sólo mediante la gammagrafía con octreótide (análogo de la somatostatina) sino también de SPECT y sobre todo tomografía por emisión de positrones (PET): la fluorodesoxiglucosa-PET ha demostrado gran sensibilidad en la estadificación tanto inicial como de recurrencias y metástasis tumorales. El papel de otros radiomarcadores, como la DOPA-PET, requiere mayores estudios.

Actualmente se recomienda la estadificación mediante la biopsia del ganglio centinela que permite una mejor clasificación de los pacientes al identificar aquéllos que se beneficiarían de la disección ganglionar, lo que parece revertir en una mayor supervivencia a los 5 años[19].

Tratamiento

Actualmente no existe un protocolo terapéutico estandarizado. El tratamiento primario se considera la exéresis tumoral amplia alcanzando el plano fascial con márgenes de 2-3 cm, bien como única medida terapéutica[20] o asociada a radioterapia del lecho tumoral y ganglionar[21].

La linfadenectomía regional se reserva para aquellos pacientes con afectación ganglionar clínica o radiológica. En cambio la disección ganglionar y la radioterapia profilácticas desempeñan un papel controvertido ya que no han demostrado un incremento en la supervivencia aunque sí en la morbilidad.

La radioterapia se reserva como adyuvante tras la cirugía aplicada sobre el lecho, que parece disminuir el riesgo de recidivas locales y aumentar la supervivencia libre de enfermedad pero no la supervivencia global. Se emplea igualmente en tumores irresecables o pacientes inoperables y en las recurrencias locales.

Por último el uso de quimioterapia adyuvante no ha demostrado mejorar la supervivencia ni a disminuir las recidivas. Se ha aplicado asociada a radioterapia en enfermedad de alto riesgo o en el tratamiento de metástasis a distancia[22].

Seguimiento

Dadas las frecuentes recidivas se recomienda una revisión mensual los 6 primeros meses espaciándola cada 2 ó 3 meses durante 2 años y por último cada 6 meses[24].

Pronóstico

Este tumor suele presentar una mala evolución, con frecuentes recidivas locales y metástasis[10]: 40% de recurrencias tras exéresis; 50-60% metástasis linfáticas regionales; 30-40% metástasis a distancia (pulmones, hígado, huesos, cerebro, ganglios linfáticos retroperitoneales).

El factor pronóstico más importante es el estadio tumoral al diagnóstico (especialmente la afectación ganglionar) que parece ser el único factor predictivo de la supervivencia[19]. Se ha establecido una clasificación por estadios creada por la AJCC (Tabla 1). Se consideran factores de buen pronóstico el diagnóstico en estadios iniciales, el sexo femenino, la raza blanca y la juventud del paciente.

Los factores que parecen influir negativamente son las características histológicas (un alto índice mitótico o positividad al ki67[4], el tamaño celular[23] y la invasión vascular y linfática), un gran tamaño tumoral y la localización en piernas, cabeza y cuero cabelludo (quizá debido a la exéresis con menores márgenes por razones estéticas) y mucosas.

Se han descrito 11 regresiones espontáneas[11] (solamente 6 confirmadas histológicamente) atribuidas a una respuesta inmune de tipo celular, mecanismo que podría aprovecharse en un futuro para la aplicación de terapia inmunológica en este tumor[25].

Bibliografía

1. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005; 89:1-4.
2. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:153-158.
3. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999;68:1717-1721.
4. Llobart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, Carda C, Jordà E, Sanmartín O, Almenar S, Molina I, Martín JM, Llobart-Bosch A. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carci-

- noma in search of prognostic markers. *Histopathology* 2005;46:622-634.
5. Brenner B, Sulkes A, Rakovsky E, Feinmesser M, Yukelson A, Bar-Haim E, Katz A, Idelevich E, Neuman A, Barhana M, Fenig E. Second neoplasms in patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001;91:1358-1362.
 6. Van Gele M, Kaghad M, Leonard JH, Van Roy N, Naeyaert JM, Geerts ML, Van Belle S, Cocquyt V, Bridge J, Sciot R, De Wolf-Peeters C, De Paepe A, Caput D, Speleman F. Mutation analysis of p73 and TP53 in Merkel cell carcinoma. *Br J Cancer* 2000;82:823-826.
 7. Rodríguez-Costa J, Rodríguez-Paternina E, Muñoz-Aguilera R. Metastasis de un carcinoma de células de Merkel en un paciente con trasplante cardíaco, diagnosticado mediante PAAF. *Patología* 1996;29:255-258.
 8. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002;359:497-498.
 9. Lien HC, Tsai TF, Lee YY, Hsiao CH. Merkel cell carcinoma and chronic arsenicism. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:641-643.
 10. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG 3d, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1988;207:201-207.
 11. Junquera L, Torre A, Vicente JC, García-Consegra L, Fresno MF. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:376-380.
 12. Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY, Chan JB, Lau AL. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol* 1990;12:7-16.
 13. Mount SL, Taatjes DJ. Neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). An immuno-electron-microscopic case study. *Am J Dermatopathol* 1994;16:60-65.
 14. Su LD, Lowe L, Bradford CR, et al. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:661-666.
 15. Bickle K, Glass F, Messina JL, Fenske NA, Siegrist K. Merkel cell carcinoma: a clinical, histopathologic and immunohistochemical review. *Semin Cutan Med Surg* 2004;23:46-53.
 16. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 1995;21:669-683.
 17. Wick MR, Goellner JR, Scheithauer BW, Thomas JR 3rd, Sánchez NP, Schroeter AL. Primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell tumors). A clinical, histologic and ultrastructural study of thirteen cases. *Am J Clin Pathol* 1983;79:6-13.
 18. Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:734-739.
 19. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300-2309.
 20. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg* 1991;126:1514-1519.
 21. Marks ME, Kim RY, Salter MM. Radiotherapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1990;65:60-64.
 22. Fenig E, Brenner B, Katz A, Rakovsky E, Hana MB, Sulkes A. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:881-885.
 23. Fernández-Figueras MT, Puig L, Musulen E, Gilaberte M, Ferrández C, Lerma E, Ariza A. Prognosis significance of p27kip1, p45skp2 and ki67 expression profiles in Merkel cell carcinoma, extracutaneous small cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2005;46:614-621.
 24. Bertó J, Cuénca A, Díaz-Martínez B, Peña ML, Ruiz-Fernández P, Sánchez de Paz F. Carcinoma de células de Merkel. Estudio de cinco casos. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:106-110.
 25. Sais G, Armella C, Soler T. Spontaneous regression in primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma: a rare immune phenomenon? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:82-83.