

Caso clínico

Carcinoma de células de Merkel. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía

Verónica Herrera,* Laura Juárez**

RESUMEN

El carcinoma cutáneo de células de Merkel es un tumor raro de la piel. Debido a su agresividad y pronóstico desfavorable, el diagnóstico histopatológico debe realizarse de manera oportuna, con análisis inmunohistoquímico, para iniciar tan pronto como sea posible tratamiento multidisciplinario. Se comunica un caso observado en el hospital de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Palabras claves: células de Merkel.

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma of the skin is a rare dermal neuroendocrine carcinoma of high malignancy. Due to its aggressiveness and very unfavorable prognosis, prompt diagnosis is essential to begin an adequate multimodal treatment. We communicate a case treated in this hospital.

Key words: Merkel cell carcinoma.

El carcinoma cutáneo de células de Merkel es una neoplasia rara y agresiva de la piel, que afecta con mayor frecuencia a ancianos e individuos inmunosuprimidos; lo cual sugiere un posible origen infeccioso. En estudios recientes se ha descrito la integración clonal de un poliomavirus en las células del carcinoma de Merkel en humanos.^{1,2} Se localiza principalmente en las áreas expuestas al sol, como la cabeza, el cuello y los brazos. Crece con rapidez hasta el tejido celular subcutáneo, y en algunos casos puede llegar al músculo. Clínicamente, estos tumores son asintomáticos, de consistencia firme, de color rosa, rojo o violáceo, con aspecto nodular; por lo general, la piel que los cubre está intacta, pero puede ulcerarse. El diagnóstico de certeza

sólo se logra con el estudio histopatológico. El objetivo de este artículo es comunicar un caso de carcinoma de células de Merkel.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años de edad, sin antecedentes familiares de importancia, campesino, con diabetes mellitus tipo 2, acudió a consulta debido a una dermatosis que afectaba la mejilla izquierda, en el ángulo mandibular (figura 1), y que consistía en una neoformación de aspecto nodular de color rojo-violáceo, de 3 × 4 cm, de superficie anfractuosa, indolora, de tres meses de evolución (figura 2).

Al examinarlo, se advirtió una adenopatía cervical ipsilateral al tumor de 2 cm, de consistencia pétreo, no dolorosa y fija a planos profundos. El paciente mencionó haber perdido 3 kg de peso en los últimos seis meses, sin causa aparente.

Se realizó biopsia excisional de la lesión, la cual reveló una acumulación de células tumorales en la dermis, que se extendían al tejido subcutáneo. Estas células eran uniformes, con núcleos vesiculares grandes, próximos entre sí y citoplasma mal definido, de contornos imprecisos, pequeñas, con mínimo citoplasma y agrupadas; algunas formaban rosetas o trabéculas en la dermis (figuras 3, 4 y 5).

* Residente de tercer año de dermatología.

** Jefe del curso y especialización en dermatología. Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Correspondencia: Dra. Laura Juárez Navarrete. Av. Industria Militar núm. 1088, colonia Lomas de San Isidro, Naucalpan, Edo. de México. Correo electrónico: laurajuarez13@hotmail.com
Recibido: noviembre, 2009. Aceptado: enero, 2010.

Este artículo debe citarse como: Herrera V, Juárez L. Carcinoma de células de Merkel. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(2):84-88.

www.nietoeditores.com.mx



Figura 1. Dermatitis localizada en la cara, que afecta la mejilla izquierda en el ángulo mandibular.



Figura 2. Neoformación de aspecto nodular, de color rojo-violáceo, de 3 × 4 cm de diámetro, de superficie anfractuosa, rodeada de un halo de eritema.

En el análisis inmunohistoquímico se comprobó que el tumor era focalmente positivo para citoqueratina 20, sinaptofisina y enolasa neurona específica; en tanto que el S-100 fue negativo (figura 6); con lo cual se concluyó el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel. El tratamiento fue abordado de forma interdisciplinaria por los servicios de oncología quirúrgica y radioterapia.

Se reseccionó en bloque la neoplasia y la mucosa oral, y se hizo una disección radical modificada del cuello. En dos de 34 ganglios linfáticos se observó metástasis con rotura capsular e infiltración a tejidos blandos perivasculares. Se

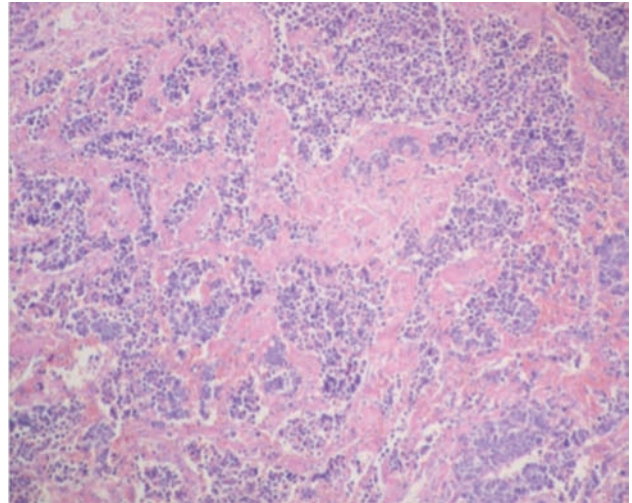


Figura 3. Acumulaciones de células tumorales en la dermis; con patrón trabecular.

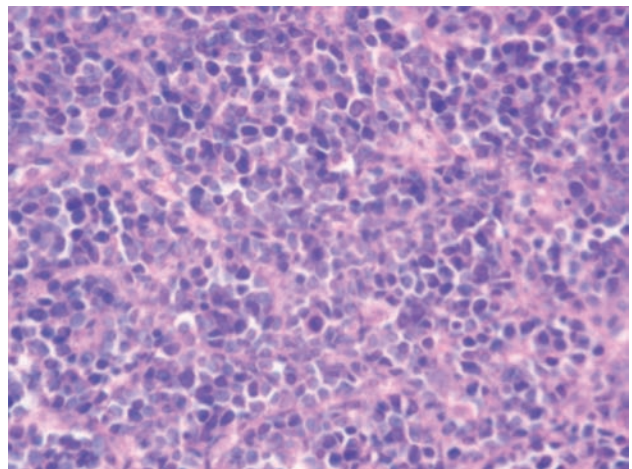


Figura 4. Células tumorales uniformes, con núcleos vesiculares grandes próximos entre sí y citoplasma mal definido, que forman trabéculas en la dermis.

determinó que el paciente estaba en etapa II (metástasis ganglionares regionales) y se le administró radioterapia coadyuvante.

REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Las células de Merkel

En 1875, Friedrich Sigmund Merkel describió por primera vez unas células claras que crecían en la capa basal de la epidermis, a las cuales llamó “células del tacto”; éstas formaban sinapsis con las terminaciones nerviosas y funcionaban como mecanorreceptores.¹

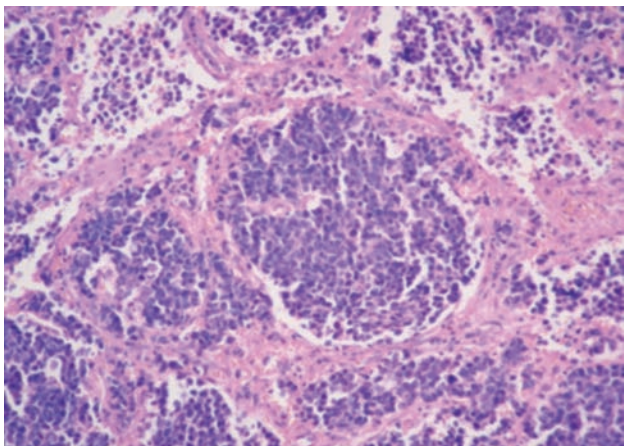


Figura 5. Algunas células se disponen de manera circular en forma de rosetas de Homer-Wright.

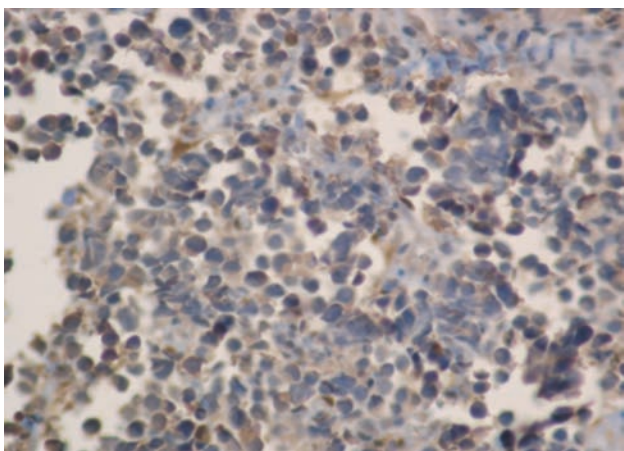


Figura 6. Positividad focal a citoqueratina 20.

Las células de Merkel se encuentran en la capa basal de la epidermis y el epitelio folicular; se enlazan con terminaciones nerviosas de la piel, donde forman un complejo axón-células de Merkel. Para identificarlas se requieren técnicas especiales como inmunohistoquímica o microscopía electrónica.³ Existen dos hipótesis sobre su origen: la primera sugiere que se diferencian a partir de los queratinocitos de la capa basal de la epidermis, y la segunda postula que se generan de la cresta neural y migran durante la embriogénesis, similar a lo que ocurre con los melanocitos.³

Las citoqueratinas de bajo peso molecular, en especial la citoqueratina 20, son marcadores altamente específicos para identificar las células de Merkel.⁴

Epidemiología

La incidencia de este padecimiento es baja en comparación con la de otras neoplasias cutáneas malignas; sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en el número de pacientes. Se estima que hay 0.44 casos por cada 100,000 personas, lo cual representa una elevación anual de 8% comparada con las cifras del melanoma (3%). Se considera que el carcinoma de células de Merkel es 24 veces más común en pacientes mayores de 65 años, particularmente entre el sexo masculino.¹

El 94% de los sujetos diagnosticados con este padecimiento son blancos.¹

Patogenia y factores de riesgo

Algunas teorías plantean que la radiación UV puede ser un factor patogénico para el carcinoma de células de Merkel, puesto que la mayor parte de estos tumores se localizan en áreas expuestas al sol y son más frecuentes en pacientes con psoriasis que recibieron tratamiento con PUVA. La concomitancia del tumor y el carcinoma de células escamosas respalda este supuesto.¹

En la bibliografía se evidencia el vínculo que existe entre el carcinoma de células de Merkel y la inmunosupresión, principalmente en receptores de trasplante renal, en individuos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgking y melanoma.¹

Los análisis citogenéticos han revelado algunas anomalías cromosómicas en el brazo corto del cromosoma 1 (1p) en 40% de los pacientes con carcinoma de células de Merkel. Por tal razón, se postula que uno o más genes supresores de tumores en 1p juegan un papel predominante en la patogenia. Las mutaciones específicas debidas a la UV-B en los genes p53 y Haras se observan con frecuencia en el carcinoma de células de Merkel y el carcinoma espinocelular. También se ha encontrado una alta expresión del protooncogén bcl-2, que inhibe la apoptosis y promueve la supervivencia celular, lo cual podría contribuir al crecimiento tumoral.¹

De forma similar a lo que ocurre en el sarcoma de Kaposi, que afecta a pacientes trasplantados o con SIDA, en donde la causa se vincula con el virus del herpes, se contempló la posibilidad de que el carcinoma de células de Merkel tuviera un origen infeccioso.

En estudios recientes se ha descrito la integración clonal de un poliomavirus en las células del carcinoma

de Merkel en humanos,¹ y se ha determinado que entre 77 y 80% de los pacientes que lo sufren tienen este poliomavirus, también llamado poliomavirus de células de Merkel, por lo que puede estar implicado en la carcinogénesis del tumor.^{2,5,6}

Los poliomavirus son pequeños virus ADN de doble cadena que causan infecciones persistentes y poseen capacidad oncogénica. Aunque no se ha dilucidado por completo el papel que juegan en la aparición de tumores humanos, sí se han observado en sujetos inmunosuprimidos.^{5,6}

Presentación clínica

El carcinoma de células de Merkel típico es una neoformación de aspecto nodular o nódulo cupuliforme de color rojo o violáceo, firme, solitario y no doloroso, de 2 a 20 cm. La piel que lo cubre puede estar ulcerada, aunque no es frecuente.¹

Las lesiones aparecen en la cabeza, el cuello y las extremidades en 70 a 90% de los casos; también se han reportado en la mucosa oral y los genitales.

Hace metástasis principalmente a los ganglios regionales, los pulmones, el sistema nervioso central, los huesos y el hígado.⁷

Las características del carcinoma se destacan mediante el acrónimo AEIOU⁷ (asintomático; expandible o de crecimiento rápido; inmunosupresión; older: tener más de 50 años de edad; UV, piel expuesta a la radiación ultravioleta).

El diagnóstico diferencial incluye carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, granuloma piógeno y metástasis de carcinoma, entre otros padecimientos.^{1,8}

Histopatología

El carcinoma de células de Merkel se manifiesta típicamente como un tumor dérmico que puede extenderse hacia el tejido celular subcutáneo y que está compuesto de células azules pequeñas, redondas u ovals, con núcleos hipercromáticos y citoplasma escaso. Se conocen tres tipos histológicos: sólido o nodular, difuso o intermedio y trabecular.⁹

Inmunohistoquímica

El carcinoma de células de Merkel es un tumor de células azules redondas y pequeñas, las cuales deben distinguirse de las de los carcinomas neuroendocrinos viscerales me-

tastásicos, particularmente del carcinoma pulmonar de células pequeñas; esto se hace mediante análisis inmunohistoquímico. La citoqueratina 20 es altamente específica para el carcinoma de células de Merkel en 89 a 100% de los casos, y la enolasa neurona específica confirma el diagnóstico.¹⁰

Estadificación, diagnóstico y biopsia del ganglio centinela

El sistema de estadificación más actualizado es el que propone el Comité Americano de Cáncer, el cual se basa principalmente en el tamaño del tumor:

Tumor primario menor de 2 cm: estadio I.

Tumor primario mayor o igual a 2 cm: estadio II.

Con enfermedad regional: estadio III.

Con metástasis a distancia: estadio IV.

En 40 a 45% de los casos se ha observado recurrencia en la cabeza y el cuello en un tiempo promedio de ocho meses.¹¹

Se sugiere hacer la biopsia del ganglio centinela cuando clínicamente no hay evidencia de adenopatías. Algunos autores han examinado de forma crítica las controversias referentes al tratamiento quirúrgico apropiado contra el carcinoma primario de células de Merkel y la administración de radioterapia y quimioterapia coadyuvantes, y han propuesto guías de tratamiento con base en las pruebas disponibles y en su experiencia multidisciplinaria.^{11,12}

En la enfermedad localizada, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica con márgenes de 2 a 3 cm. La recurrencia local observada en series de casos es de 4 a 14% con escisión local, y de 4 a 8% con cirugía de Mohs.¹¹

En los individuos con enfermedad micrometastásica se recomienda la disección linfática completa; cuando las condiciones del sujeto no lo permiten, se sugiere dar radioterapia al área del ganglio centinela como alternativa. El carcinoma de células de Merkel es un tumor altamente radiosensible, por lo que casi todos los autores concuerdan en que el mejor tratamiento es la radioterapia posoperatoria, con base en la comparación retrospectiva de pacientes que únicamente fueron operados vs pacientes tratados con radioterapia posterior a la intervención quirúrgica.¹²

Entre las diferentes opciones terapéuticas se proponen: disección linfática completa, radioterapia y observación. También se ha analizado la quimioterapia como una modalidad de tratamiento contra este tumor; sin embargo,

los datos disponibles son limitados,¹³ por lo general, se reserva para tratar la enfermedad metastásica.

No existe protocolo estándar de quimioterapia para el carcinoma de células de Merkel; se ha probado una gran variedad de agentes quimioterapéuticos, aunque los reportes consisten en datos anecdóticos o pequeñas series de casos.^{12,13}

Los regímenes elegidos son los mismos que para tratar el cáncer pulmonar de células pequeñas y los tumores neuroendocrinos: etopósido más cisplatino y ciclofosfamida más vincristina más doxorubicina. Se ha reportado morbilidad vinculada con los esquemas de quimioterapia, particularmente en la población de mayor edad.^{9,13}

En cuanto a la enfermedad metastásica inoperable, se han ensayado diversos regímenes terapéuticos con quimioterapia. La combinación preferida es cisplatino, doxorubicina, vincristina, etopósido y platino. Se ha comprobado que la quimioterapia administrada a ancianos con este tumor induce toxicidad, principalmente mielosupresión.^{9,13}

Existen otras opciones de tratamiento, la mayor parte de las cuales están todavía en desarrollo. Una forma poco frecuente de diseminación tumoral son las metástasis en tránsito. Se han descrito algunos casos tratados con éxito mediante perfusión hipertérmica local con agentes como melfalán, mostaza nitrogenada y actinomicina. Otros autores han obtenido buena respuesta con la administración de análogos de la somatostatina, con la ventaja adicional de que no provocan efectos secundarios. En algunos casos se ha inyectado intratumoralmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y dinitroclorobenzol tópico seguido de radioterapia local.¹³

Debido a la baja frecuencia del carcinoma de células de Merkel en México, no se han realizado estudios controlados para evaluar el efecto de la quimioterapia en este padecimiento. De 20 a 60% de los pacientes pueden mostrar algún tipo de respuesta, si bien no se traduce en un incremento en la supervivencia. Los esquemas terapéuticos que inducen mejor respuesta son adriamicina, platino y 5-FU.¹³

CONCLUSIONES

Este tumor es de mal pronóstico; induce frecuentes recidivas locales y metástasis. El aspecto más importante a considerar al momento de establecer el diagnóstico es el estadio tumoral. Los factores que parecen influir negativamente son: alto índice mitótico, tamaño de las células, invasión vascular y linfática, gran magnitud tumoral y localización en las piernas, la cabeza, la piel cabelluda y las mucosas.

REFERENCIAS

1. Dinn V, Feun L, Elgart G, et al. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:527-544.
2. Colebunders R, Bottieau E, Van den Brande J. Merkel cell carcinoma and multiple basal cell carcinoma in an African albino woman with HIV infection. *HIV Med* 2004;5(6):452-454.
3. Boulais N, Misery L. Merkel cells. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:147-165.
4. Beer TW. Merkel cell carcinomas with CK20 negative and CK7 positive immunostaining. *J Cutan Pathol* 2008;35:207-211.
5. Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a Polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1097-1099.
6. Kassem A, Weyers W, Werner M, et al. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res* 2008;68(13):5009-5013.
7. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the "AEIOU" features. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(3):375-381.
8. Akhtar S, Oza K, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:755-767.
9. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin an ultrastructural study. *Cancer* 1978;42:2311-2321.
10. Bichakjian C, Lowe L, Lao C. Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007;110:1-12.
11. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg* 1991;126:1514-1519.
12. Paradela de la Morena S. Carcinoma de Merkel. *Piel* 2005;20(6):266-276.
13. Granados G. Carcinomas de la piel. Manual de oncología. Procedimientos médico-quirúrgicos. 3ª ed. México: McGraw-Hill, 2006;pp:618-619.