

Artículo original

Carcinoma de células de Merkel en la Unidad de Dermato-Oncología del Hospital General de México. Revisión de 10 años

Rocío Tovar Franco,* Amelia Peniche Castellanos,** Leonel Fierro Arias,*** Patricia Mercadillo Pérez****

RESUMEN

Antecedentes: el carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo neuroendocrino agresivo, que aparece en áreas fotoexpuestas de pacientes ancianos como neoformaciones nodulares o placas.

Objetivo: reportar la frecuencia y las características clínicas e histológicas del carcinoma de células de Merkel en la Unidad de Dermato-Oncología y del Departamento de Dermatopatología del Hospital General de México, en un periodo de 10 años.

Material y método: estudio retrospectivo de tipo descriptivo. Se revisaron los reportes histopatológicos de la Unidad de Dermato-Oncología y del servicio de Dermatopatología entre 1999 y 2009. Para cada paciente se elaboró una ficha de registro. Se realizaron análisis descriptivos.

Resultados: se diagnosticaron siete carcinomas de células de Merkel en el periodo estudiado, todos tenían fototipo cutáneo IV, la mayoría eran mujeres. Los tumores se encontraron principalmente en el segmento cefálico y la mayor parte de las lesiones correspondió clínicamente a nódulos eritematosos. El patrón histológico intermedio fue el más observado en los estudios histológicos. El tratamiento que se realizó en la mayoría de los pacientes fue resección local amplia.

Conclusiones: en nuestra experiencia, el carcinoma de células de Merkel es un tumor raro, que aparece en ancianos. Se considera un tumor agresivo, aunque al momento del diagnóstico la mayoría se encuentre como enfermedad localizada. No se sospecha el diagnóstico de inicio. Se requieren estudios de inmunohistoquímica para diagnosticar los casos. No hay un consenso sobre el tratamiento.

Palabras clave: carcinoma de células de Merkel, cáncer de piel.

ABSTRACT

Background: Merkel cell carcinoma is a very aggressive neuroendocrine skin tumor that occurs in areas involving elderly patients as nodular neoformations, or indurated plaques.

Objective: To report the frequency, clinical and histological features of Merkel cell carcinoma in the Dermato-Oncology Unit and Dermatopathology Service at the Mexican General Hospital in 10 years.

Material and method: Is a retrospective and descriptive study. We reviewed the histopathological reports from the Dermato-Oncology Unit and Dermatopathology Service between 1999-2009. For each patient we developed registration tab. Descriptive analyses were performed.

Results: In the studied period seven Merkel cell carcinomas were diagnosed, all had phototype IV skin; most of patients were women. The tumor was presented mainly in the cephalic segment and the majority of injuries clinically accounted for erythematous nodules. The intermediate histological pattern was mainly observed in histological studies. The management conducted in most of the patients was local wide resection.

Conclusions: Merkel cell carcinoma is a rare cancer that occurs in older people. Its diagnosis is in the localized stages and is not suspected at first hand. Immunohistochemical studies are needed to diagnose the cases. There is no consensus on treatment.

Key words: Merkel cell carcinoma, skin cancer.

* Dermatóloga en adiestramiento del Curso de Dermato-Oncología y Cirugía Dermatológica.

** Jefa de la Unidad de Dermato-Oncología.

*** Médico adscrito a la Unidad de Dermato-Oncología.

**** Jefa del Servicio de Dermatopatología.
Hospital General de México.

Correo electrónico: DERMPATHGM@yahoo.com.mx,
ameliapeniche@yahoo.com.mx

Recibido: mayo, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Tovar-Franco R, Peniche-Castellanos A, Fierro-Arias L, Mercadillo-Pérez P. Carcinoma de células de Merkel en la Unidad de Dermato-Oncología del Hospital General de México. Revisión de 10 años. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(4):183-187.

Correspondencia: Dra. Rocío Tovar Franco. Departamento de Dermato-Oncología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF.

www.nietoeditores.com.mx

Las células de Merkel son células neurocutáneas que se encuentran en la capa basal de la epidermis.¹ Las describió inicialmente el alemán Friedrich Sigmund Merkel en un artículo publicado en 1875: *Tastzellen und Taskorperchen bei den Haustieren und beim Menschen*.^{2,3} En 1978 Toker detectó gránulos citoplasmáticos electrodensos en el citoplasma de las células de Merkel, estos gránulos también son frecuentes en las células neurosecretoras.

El origen de las células de Merkel es incierto. En los decenios de 1980 y 1990 el origen epidérmico de los queratinocitos con diferenciación aberrante fue la hipótesis que prevaleció,³ apoyada por su presencia en la epidermis y la expresión de citoqueratinas epiteliales; sin embargo, sus propiedades electrofisiológicas y su capacidad para liberar neuropeptidasas sugieren origen neural.¹

A través de microscopía de luz las células de Merkel son células largas, ovales y no son fácilmente distinguibles de otras células epidérmicas no queratinocíticas. Las técnicas especiales de diagnóstico como inmunohistoquímica, microscopía electrónica o microscopía de transmisión de electrones son necesarias para su identificación.³ El carcinoma de células de Merkel lo describió Toker en 1972 cuando presentó cinco casos con el nombre de carcinoma trabecular de la piel, asumido como un carcinoma con diferenciación ecrina.^{4,5} Posteriormente mediante microscopía electrónica, Tang y Toker descubrieron gránulos densos citoplasmáticos, por lo que concluyeron que derivaba de la cresta neural y no de estructuras anexiales. Después se observó que las células de los carcinomas trabeculados tenían similitudes ultraestructurales, bioquímicas e inmunohistoquímicas con las células de Merkel.

El carcinoma de células de Merkel se considera un tumor poco frecuente, con 2,000 casos reportados en las tres últimas décadas. La incidencia anual por 100,000 habitantes ajustada para la edad en población blanca fue de 0.23 y de 0.01 para pacientes de raza negra. En los últimos años se ha observado un incremento en la cantidad de casos; sin embargo, este incremento puede deberse a una mejor capacidad diagnóstica por el descubrimiento de nuevos marcadores.^{2,4,6} Es un padecimiento de pacientes blancos, son pocos los reportes de pacientes afroamericanos o americanos. La edad media de los pacientes es de 73 y 76 años para hombres y mujeres, respectivamente.^{1,7,8}

Este carcinoma aparece principalmente en la cabeza y el cuello, y las lesiones observadas son nódulos eritematosos,

firmes, no dolorosos; también pueden observarse placas. El tamaño promedio de las lesiones es de 2 cm.

En relación con la patogenia, se ha asociado con exposición a radiación ultravioleta, tratamiento con PUVA contra psoriasis e inmunosupresión, también se ha sugerido exposición al arsénico.^{2,5,8,9} Se ha logrado identificar ADN viral de un poliomavirus llamado actualmente poliomavirus de células de Merkel; sin embargo, aún no se sabe exactamente el papel que tiene en la patogenia de este tumor.¹⁰ No hay un consenso general sobre el sistema de estadificación, pero se utiliza el sugerido por Yiengpruksawan (Cuadro 1).⁸

Cuadro 1. Sistema de estadificación del carcinoma de Merkel

Estadio	Tumor primario	Metástasis
I	< 2 cm	Ninguna
II	≥ 2 cm	Ninguna
III	Cualquier tamaño	Nódulos linfáticos regionales
IV	Cualquier tamaño	A distancia

Los factores de mal pronóstico son: sexo masculino, edad mayor a 70 años, enfermedad residual durante la radiación, tamaño del tumor mayor de 1 cm, diseminación metastásica y cantidad de ganglios afectados.⁶

Aunque en relación con el tratamiento no hay consenso, se considera que la cirugía es lo que principalmente se realiza contra el carcinoma de células de Merkel (se prefiere la cirugía de Mohs en vez de la resección local amplia), y en combinación con radioterapia o quimioterapia, se ha observado mayor beneficio respecto a supervivencia y recurrencia. Sin embargo, esto último está todavía en debate debido a la pérdida de los pacientes por muerte en los estudios controlados.¹¹⁻¹⁴

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio retrospectivo de tipo descriptivo para describir y analizar la frecuencia y las características clínicas e histológicas del carcinoma de células de Merkel. Se revisaron los reportes histopatológicos de la Unidad de Dermato-Oncología y del Departamento de Dermatopatología del Hospital General de México en un periodo comprendido del 1 de noviembre de 1999 al 1 de noviembre de 2009.

Se incluyeron los pacientes que tuvieran diagnóstico histológico de carcinoma de células de Merkel corroborado con estudios de inmunohistoquímica. Se excluyeron los pacientes que sólo tuvieran el diagnóstico clínico sin corroborarlo con estudio histológico.

Para cada paciente se elaboró una ficha de registro en la que se incluyó: número de expediente, edad, sexo, localización del tumor, morfología, evolución, diagnóstico clínico, diagnóstico histológico, estudio de inmunohistoquímica y tratamiento (en los pacientes en los que se contara con este registro). Se realizaron análisis descriptivos.

RESULTADOS

Se revisaron 27,497 reportes histopatológicos entre el 1 de noviembre de 1999 y el 1 de noviembre de 2009, de los cuales 5,519 correspondieron a tumores malignos. De éstos, se diagnosticaron 7 carcinomas de células de Merkel (0.12% de los tumores malignos). Se identificaron 4 mujeres (57%) y 3 hombres (43%), las edades fueron de 92, 53, 80, 77, 78, 55 y 88 años, con edad promedio de 64.4 años.

El fototipo cutáneo de los 7 (100%) pacientes correspondió al IV. La localización de las lesiones fueron: 1 (14.2%) en la piel cabelluda, 3 en la cara (42.8%), 1 (14.2%) en las extremidades superiores y 2 en las extremidades inferiores (28.5%). En todos los pacientes las lesiones fueron neoformaciones eritematosas, con un tiempo de evolución promedio de 4.5 meses (Figura 1).

En ningún paciente se sospechó clínicamente carcinoma de células de Merkel. Al momento del diagnóstico un paciente se encontraba en estadio I, dos en estadio II, uno en estadio III y dos en estadio IV (a un paciente no se le estadió porque no regresó al seguimiento).

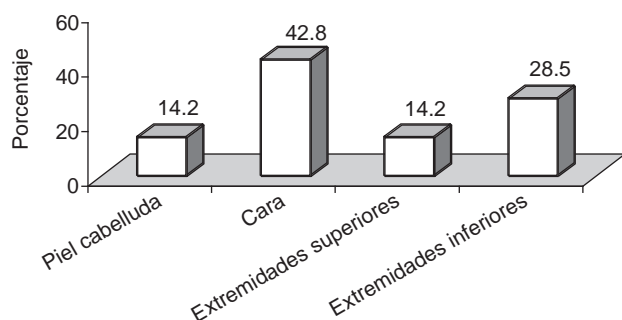


Figura 1. Distribución del carcinoma de células de Merkel por localización.

Resultados histopatológicos

Se encontró que 5 pacientes (71.4%) tuvieron un patrón intermedio y 2 (28.5%) un patrón trabecular (Figura 2). En el estudio de inmunohistoquímica 6 pacientes (85.7%) mostraron positividad para enolasa neurona específica, 5 (71.4%) para PS-100 y sinaptofisina, 2 (28.5%) para citoqueratinas, cromogranina y vimentina, y 1 (14.2%) para HMB45 y antígeno de membrana epitelial (Figura 3).

Cuatro pacientes se trataron con resección local amplia y radioterapia, un paciente se trató con radioterapia paliativa y dos pacientes no acudieron al tratamiento ni al seguimiento. De los 5 pacientes, 2 fallecieron a los 10 meses de seguimiento, 1 a los 12 meses, y actualmente 2 pacientes continúan en seguimiento después de 5 y 4 meses de diagnóstico.

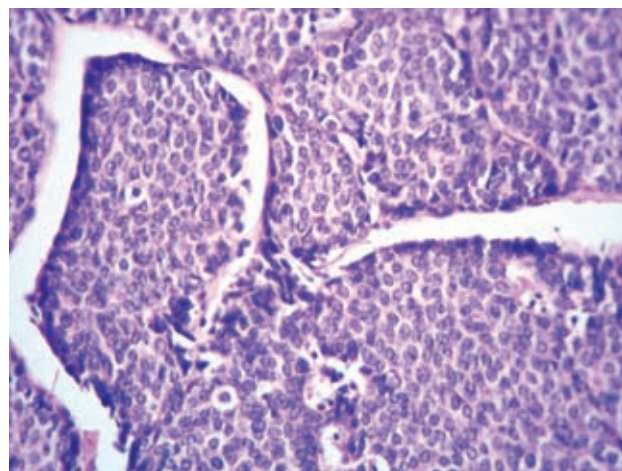


Figura 2. Patrón histológico intermedio.

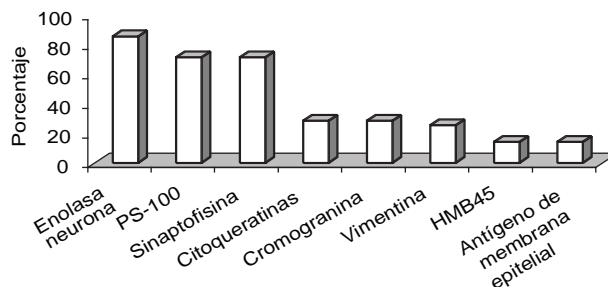


Figura 3. Distribución de los inmunomarcadores en los estudios de inmunohistoquímica.

DISCUSIÓN

El carcinoma de células de Merkel es un tumor poco frecuente, pues representó 0.12% de todos los tumores malignos reportados en la Unidad de Dermatooncología y en el Departamento de Dermatopatología del Hospital General de México, durante 10 años.

A pesar de que está reportado que predomina en hombres, investigaciones recientes demuestran una distribución igual por sexos o una prevalencia un poco menor en las mujeres;¹ sin embargo, en esta revisión fue mayor la cantidad de mujeres afectadas con una relación hombre:mujer de 1:1.3, lo que podría relacionarse con que las mujeres buscan más frecuentemente atención médica.

La edad de presentación fue principalmente en pacientes mayores de 75 años, lo que corresponde con lo publicado en la bibliografía.^{1,8,9} Se ha demostrado que afecta principalmente a pacientes de piel blanca; sin embargo, en esta revisión todos los pacientes tuvieron fototipo cutáneo IV.^{2,9} Esto pudiera asociarse con que la mayoría de la población de este estudio tiene este tipo de color de piel.

Las lesiones aparecieron en áreas fotoexpuestas en la mayoría de los pacientes, lo que corresponde con lo reportado, además de reforzar la exposición a radiación ultravioleta como parte de su patogenia.

Es importante considerar que aunque es un tumor muy agresivo, la presentación clínica no es muy específica y en la mayoría de los casos no se sospecha el diagnóstico de inicio; generalmente se diagnostica como: metástasis cutáneas, carcinoma espinocelular, linfoma y en algunos casos, en etapas tempranas, como quistes epiteliales.⁸ En esta revisión no se sospechó el diagnóstico inicialmente en ningún paciente. Todas las lesiones correspondieron a nódulos eritematosos, descritos como la presentación más común (Figura 4).

Su asociación con otros tipos de cáncer de piel, como carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular, también está reportada en la bibliografía. En nuestra revisión una paciente padeció carcinoma de células de Merkel con carcinoma de células escamosas, además de queratosis actínicas, las tres lesiones con radiación ultravioleta como causa. Aunque también se ha reportado asociación con inmunosupresión hasta en 8%, ninguno de nuestros pacientes sufrió alguna enfermedad sistémica.⁴

La histología de este tumor es típicamente de tumores de células azules redondas, que incluyen: tumor de Ewing,



Figura 4. Nódulo eritematoso en la piel cabelluda.

neuroblastoma olfatorio, rhabdomyosarcoma, linfoma, tumor desmoplásico de células pequeñas, osteosarcoma, carcinoma pulmonar de células pequeñas, melanoma de células pequeñas y condrosarcoma mesenquimal.^{1,2} Por lo anterior –y al expresar este tumor marcadores epiteliales y neuroendocrinos– deben realizarse estudios de inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico.

El subtipo histológico observado con más frecuencia fue el intermedio, lo que concuerda con lo reportado en la bibliografía.² En nuestra revisión 71.4% mostró positividad para enolasa neuronal específica, marcador para tumores neuroendocrinos; este inmunomarcador es el más encontrado en este tumor según la bibliografía. Las citoqueratinas 8, 18, 19 y 20 también se muestran positivas; sin embargo, la citoqueratina 20 se considera específica del carcinoma de células de Merkel. En nuestra revisión sólo se realizó panel de citoqueratinas en general, 14.2% fueron positivas.

En 70 a 80% de los casos se manifiesta como enfermedad localizada;⁸ sin embargo, en nuestra revisión 3 de 6 pacientes que se estadificaron padecieron metástasis regional o a distancia, que puede explicarse por el nivel socioeconómico y de educación de los pacientes, que causa que se retrase la valoración médica.

Por la rareza del tumor no hay un consenso acerca del tratamiento que debe darse, aunque la cirugía es el principal tratamiento del carcinoma de células de Merkel. En nuestros pacientes fue el primer tratamiento realizado en 4 de los 5 pacientes, y como tratamiento coadyuvante recibieron radioterapia.

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, el carcinoma de células de Merkel es un tumor poco frecuente, ya que representa menos de 0.5% de todos los tumores malignos. Aparece principalmente en áreas fotoexpuestas de pacientes ancianos. Se considera un tumor agresivo, aunque al momento del diagnóstico la mayor parte se encuentra como enfermedad localizada. En general, no se sospecha el diagnóstico de inicio, por lo que es necesario realizar estudios histológicos e inmunohistoquímicos para diagnosticar los casos. No hay un consenso sobre el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Koljonen V. Merkel cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2006;4:7.
2. Acebo E, Vidaurrazaga N, Varas C, Burgos-Bretones JJ, Díaz-Pérez JL. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:546-551.
3. Joseph M, Gleason TS. Merkel cell carcinoma metastatic to testis. *Urology* 2006;67:423.e13-423.e14.
4. Leech SN, Kolar AJ, Barrett PD, Sinclair SA, Leonard N. Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1. *J Clin Pathol* 2001;54:727-729.
5. Parada MS, Peña, Fonseca CE. Carcinoma de Merkel. *Piel* 2005;20(6):266-276.
6. Boulais N, Misery L. Merkel cells. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:147-165.
7. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, 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. Dinh V, Feun L, Elgart G, Savaraj N. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:527-544.
9. García S, Cortázar JV. Tumor de Merkel: estudio clínico, histológico, inmunohistoquímico y submicroscópico. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2008;36(1):13-17.
10. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096-1100.
11. Güler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, et al. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2009;161:90-94.
12. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:166-169.
13. Henness S, Vereecken P. Management of Merkel tumors: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008;20:280-286.
14. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007;110:1-12.

FE DE ERRATAS

Por un lamentable error el pie de la figura 1 del artículo **Síndrome de nevos sebáceos: comunicación de un caso y revisión de la bibliografía** (*Dermatol Rev Mex* 2010;54[3]:150-153) apareció de manera incorrecta.

Dice: Resonancia magnética que muestra un tumor en el plexo tiroide izquierdo...

Debe decir: Resonancia magnética que muestra un tumor en el plexo coroideo izquierdo...