

CARCINOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS DE MERKEL: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Merkel cell carcinoma. Report of a case and literatura review

Octavio Small-Arana

RESUMEN

El carcinoma cutáneo de células de Merkel (CCM), denominado también carcinoma neuroendocrino cutáneo, es un tumor poco frecuente. Se inicia con la aparición de una o varias tumoraciones en la piel, de aspecto nodular, y de coloración por lo general eritematosa. Se caracteriza por su agresividad local, tendencia a la recurrencia, con diseminación ganglionar, y metástasis a distancia. Está considerado como el cáncer cutáneo de peor pronóstico. Se origina a partir de las células de Merkel, que se localizan en la capa basal de la epidermis, cuya función está relacionada con la sensibilidad táctil especializada y poseen además capacidad neuroendocrina. Su causa es desconocida. El CCM se localiza generalmente en áreas de la piel expuestas al sol, afecta con más frecuencia a personas mayores de 60 años y con algún grado de inmunodeficiencia. El diagnóstico precoz es sumamente importante para la instalación inmediata del tratamiento más adecuado según los estadios de la enfermedad ya sea con: cirugía local radical, la radioterapia o quimioterapia. Se presenta el caso de un paciente varón de 59 años de edad, con una tumoración cutánea única, con 6 meses de evolución en el brazo izquierdo, con estadio I de CCM, así mismo se efectúa una revisión bibliográfica del tema.

Palabras clave: carcinoma de Merkel, carcinoma neuroendocrino cutáneo.

Dermatol Perú 2008;18(2):122-126

ABSTRACT

The Merkel cell carcinoma (CCM), also called cutaneous neuroendocrine carcinoma, is a rare tumor. It begins with the appearance of one or more tumors on the skin, nodular appearance, and coloration is usually erythematous. It is characterized by its aggressive local tendency to relapse, with lymph node spread, and distant metastases. He is considered the worst prognosis of skin cancer. It originates from Merkel cells, which are located in the lining of the epidermis, whose function is linked to the tactile sensitivity and specialized capabilities have also neuroendocrine. Its cause is unknown. The JCC is located generally in skin areas most exposed to the sun, most often affects people aged over 60 and with some degree of immunodeficiency. Early diagnosis is extremely important for the immediate installation of more appropriate treatment according to the stages of the disease either with local radical surgery, radiotherapy or chemotherapy. A case of a male is 63 years old, with a single tumor skin, with 6 months or longer in the left arm, with stage I of JCC, also the authors reviewed the literature on this subject.

Key words: Merkel cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma cutaneous.

Profesor de la Cátedra de Dermatología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Coordinador del Servicio de Dermatología de la Clínica Universitaria de San Marcos.
Médico Dermatólogo de las Clínicas Maison de Sante de Lima y Chorrillos.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (MCC), o carcinoma neuroendocrino cutáneo, es un tumor poco frecuente. Fue descrito por primera vez, en 1972, por Toker, que lo denominó carcinoma trabecular⁽¹⁾. Se origina en las células de Merkel, ubicadas en la base de la epidermis y relacionadas con funciones neurosecretoras y con la sensibilidad táctil. Su curso es muy agresivo, con tendencia a la recidiva local y aparición de metástasis a ganglios linfáticos regionales y posteriormente a otros órganos⁽²⁻³⁾. Se presenta como una tumoración única o lesiones múltiples por lo general cercanas, de color algo eritematoso. En la mayoría de los casos miden de 0,5 a 2 o 3 cm. Afecta mayormente a individuos de raza blanca, por lo general mayores de 60 años⁽²⁻³⁾, y es 2 a 3 veces más frecuente en varones, aunque algunos autores opinan que es igual en ambos sexos. Se localiza en la piel que está más expuesta al sol⁽⁴⁾ y en individuos con algún grado de inmunidad disminuida. Se inicia como pápulas cutáneas asintomáticas, que simulan tumoraciones cutáneas benignas de tipo nodular⁽⁶⁾, que pasan inadvertidas un buen tiempo, hasta que aumentan de volumen, adquieren un aspecto tumoral más notable y se toman eritematosas.



Se presenta el caso de un varón de 59 años de edad, de raza blanca, con una tumoración cutánea localizada en la cara externa del brazo izquierdo, de 6 meses de evolución a quien se le practicó una extirpación quirúrgica total de la lesión con un corte marginal de los bordes de 0,5 cm. La pieza operatoria se remitió con los siguientes diagnósticos presuntivos: quiste sebáceo nodular, tricoepitelioma, fibrolipoma, carcinoma baso celular nódulo quístico, carcinoma de Merkel, melanoma amelanótico, metástasis cutánea de tumores internos, dermatofibroma. El objetivo de la presentación es aumentar la casuística de este carcinoma, advertir que su frecuencia parece estar aumentando y efectuar un diagnóstico precoz, con lo cual el pronóstico del paciente puede ser mejor.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 59 años de edad, de raza blanca, natural y procedente de Lima, en buen estado general. Operado de amígdalas a los 12 años de edad. Desde los 15 años hasta la fecha, sufre de urticaria con prurito en tronco y extremidades que se manifiesta después del baño y solamente en los meses de verano, la misma que calma al ponerse la ropa. No bebe alcohol, no fuma ni toma medicamentos. Inicia su enfermedad actual hace 6 meses, con la aparición de una pequeña pápula en el tercio medio externo del brazo izquierdo, de 0,5 cm de tamaño del color de la piel, la misma que va creciendo con relativa rapidez. Hasta los 3 meses no evidencia ninguna sintomatología, pero alrededor del cuarto mes, la lesión se hace algo dolorosa a la presión y la coloración se torna discretamente eritematosa, por lo que el paciente se ve obligado a efectuar consulta médica especializada en el Servicio de Dermatología de la Clínica Maison de Santé de Chorrillos.

Al examen clínico preferencial, se observa una lesión nodular de 1,2 por 1,8 cm de diámetro (Figura 1). Única, localizada en el tercio



Figura 1.

medio externo del brazo izquierdo, sobresale con respecto al nivel de la piel unos 0,2 cm, su consistencia es indurada, discretamente móvil, de coloración eritematosa. La superficie es algo aplanada. A la palpación profunda y a la presión digital se despierta un poco de dolor. No se palpa adenopatía regional ni en otras cadenas ganglionares. Se efectuó la extirpación quirúrgica de toda la lesión con un margen de 0,5 cm y se envió toda la pieza operatoria al Servicio de Patología de la Clínica para su estudio histopatológico., con los diagnósticos clínicos presuntivos, referidos anteriormente. A la semana, se recibió el resultado de Patología, con el diagnóstico de: carcinoma cutáneo de células de Merkel.

EXÁMENES AUXILIARES

Hemoglobina, 14,7 g/dL; hematocrito, 43,1%. Leucocitos totales $7,48 \times 10^3/uL$ (eosinófilos, 4%; basófilos, 0,4%; linfocitos, 30,9%; monocitos, 6,8%; neutrófilos segmentados, 57,9%). Recuento de plaquetas, 276 fL. Glucosa, 105 mg/dL; colesterol, 197 mg/dL; ácido úrico, 5,3 mg/dL. Bilirrubinas y transaminasas: normales. VDRL, no reactivo; VIH, negativo. Radiografía de tórax y ecografía abdominal: normales.

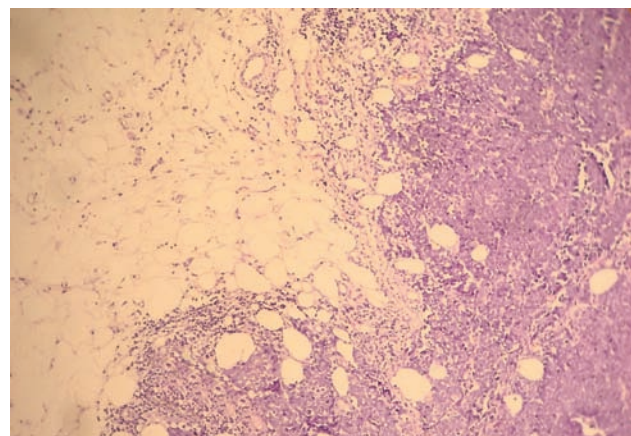
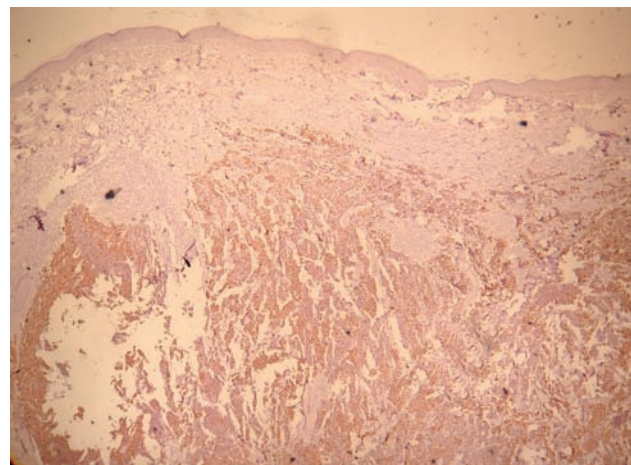


Figura 2

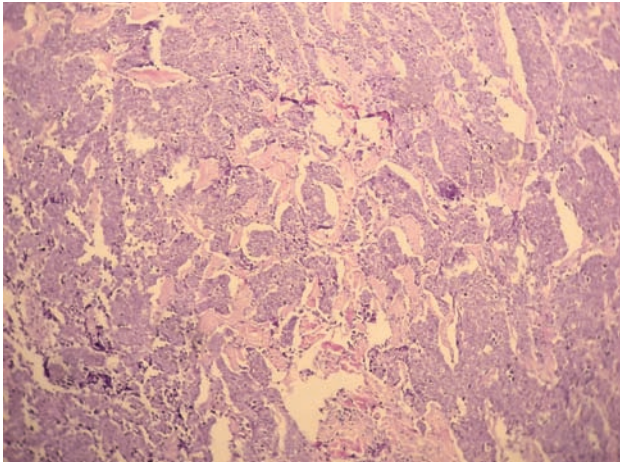


Figura 3.

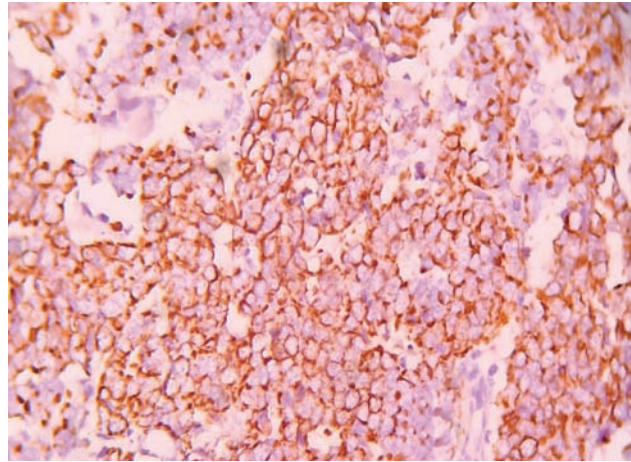


Figura 5

INFORME HISTOPATOLÓGICO

En la Figura 2 se aprecia: epitelio discretamente engrosado, denso infiltrado a nivel de la dermis y tejido celular subcutáneo.

La Figura 3 muestra trabéculas finas y densas, separadas por tejido conectivo. En la Figura 4, a mayor aumento, se ven células redondeadas con escaso citoplasma eosinofílico, núcleo vesicular con una cromatina finamente granular y presencia de varios nucléolos; además se aprecia múltiples figuras de mitosis atípicas. En la Figura 5, el estudio histoquímico de citoqueratina 20, fue fuertemente positivo.

DISCUSIÓN

El carcinoma de células de Merkel, fue descrito por primera vez por Toker en 1972⁽¹⁾ quien lo denominó equivocadamente 'carcinoma trabecular' por la disposición trabecular de sus células, que es una de las formas de presentación de

esta neoplasia⁽²⁾. Se origina de las células de Merkel que se encuentran ubicadas en la capa basal de la epidermis de carácter no dendrítico ni queratinocítico, está relacionada con nervios terminales, tiene como función la percepción táctil especializada y posee capacidad de secreción neuroendocrina; su origen es discutido pero probablemente deriven de la cresta neural. El CCM se caracteriza por aparentar en sus inicios una lesión benigna, pero en su evolución tiene un comportamiento maligno y muy agresivo, con metástasis ganglionares regionales (10 a 75%), y metástasis a distancia (50%), siendo los órganos más afectados: hígado, cerebro, hueso, pulmones y ganglios linfáticos. Existe gran tendencia a la recidiva local tras la extirpación quirúrgica (26 a 44%) dentro de los primeros 4 meses⁽³⁾. Es un tumor poco frecuente representa menos el 1% de todos los tumores cutáneos malignos⁽⁴⁾ pero sin embargo últimamente se describen más casos. En Estados Unidos, se reportan más de 400 casos

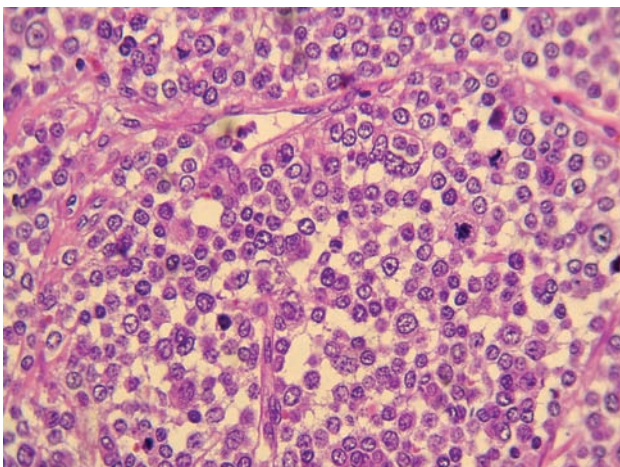


Figura 4

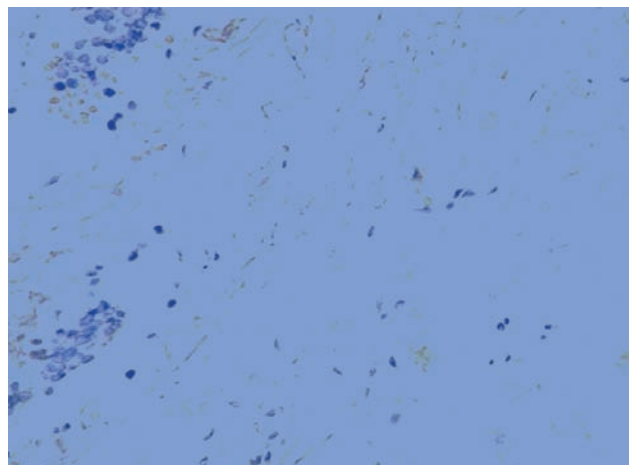


Figura 6



nuevos cada año y la tasa de mortalidad es del 25%⁽⁴⁾. Ocasionalmente pueden regresar espontáneamente⁽⁵⁾, pero no es lo usual. Su localización más frecuente, es en zonas descubiertas y con mayor exposición al sol, como la cabeza y cuello (50%), extremidades (45%) y los demás se localizan en el tronco (5%). Por lo general son únicos, pero pueden presentarse como varios nódulos tumorales cercanos. Rara vez se presenta en mucosas. Predomina en personas de piel blanca, afecta por igual ambos sexos o con alguna mayor incidencia en varones no significativa y en edades después de los 60 años, con una media de 70 años⁽⁶⁾, sin embargo hay reportes en personas de menor edad.

Como factores predisponentes se citan a pacientes que tienen enfermedades de fondo con: inmunosupresión, corticoterapia, linfomas, lupus eritematoso diseminado⁽⁷⁾ y otro tipo de cánceres asociados que afectan el sistema inmune⁽⁸⁾.

Es importante efectuar el diagnóstico temprano del tumor, para poder iniciar el tratamiento adecuado lo más antes posible, con lo que el pronóstico para el paciente será mejor, por tratarse de un cáncer muy agresivo y de muy mal pronóstico. El diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio histopatológico, la inmunohistoquímica, y la correlación clínica correspondiente.

Histológicamente se observan células redondeadas oscuras y pequeñas, citoplasma escaso basófilo de aspecto linfoide rodeando a los queratinocitos, se localizan en la dermis, pero mayormente invaden la hipodermis. Existe gran actividad mitótica, con focos de necrosis tumoral e invasión linfática y vascular⁽⁹⁾.

Se describen tres patrones histológicos^(9,10), que pueden presentarse solas o en forma mixta:

- Patrón trabecular o clásico: más diferenciado, pero menos frecuente, representa el 8%, se caracteriza por presentar trabéculas delgadas o gruesas, confluentes, separadas por bandas de tejido conectivo.
- Patrón celular intermedio o sólido: es el más frecuente, representa el 50%, hay nidos de células intermedias en disposición circular, se acompaña de un patrón trabecular periférico.
- Patrón de tipo de células pequeñas o difusa: representa el 42%, es el que tiene el peor pronóstico y presenta un infiltrado difuso en láminas de células neoplásicas pequeñas con gran actividad mitótica⁽¹¹⁾.

La inmunohistoquímica, facilita el diagnóstico diferencial entre dos entidades muy parecidas histológicamente, que son el CCM y el carcinoma de células pequeñas de pulmón cuando hace metástasis a piel. El CCM expresa citoqueratinas, especialmente la citoqueratina 20, con una típica bola

paranuclear y es negativo para la citoqueratina 7, que se expresa en los carcinomas de células pequeñas de pulmón, pero ambos son positivos para enolasa neuronal específica. Otras entidades a considerar son los linfomas, donde se observa negatividad para citoqueratinas y positividad para antígeno leucocitario común y los marcadores de linfocitos B o T correspondientes. En los melanomas de células pequeñas, hay negatividad para citoqueratinas (Figura 6) y positividad para la proteína S-100⁽⁹⁾.

Una vez diagnosticado el CCM, se averiguará si el cáncer se ha propagado a otras partes del cuerpo o todavía se mantiene *in situ*, a esto se denomina estadificación del tumor y para el CCM, se describen tres estadios.

- Estadio I. Es el tumor primario *in situ*, que no se ha propagado. No se evidencian adenopatías.
- Estadio II. El CCM, se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos, pero no a otras partes del cuerpo.
- Estadio III. El CCM, se ha propagado más allá de los ganglios linfáticos cercanos y existe metástasis en otros órganos lejanos.

En cuanto se refiere al tratamiento del CCM, depende del estadio, pero el principal objetivo debe ser el control tanto de la lesión primaria, como de los ganglios linfáticos en general, para disminuir el riesgo de la diseminación que permita una mejor calidad de vida. En el caso del paciente que se presenta, con lesión solitaria, sin adenopatía regional, con exámenes auxiliares de radiografía pulmonar y ecografía abdominal sin evidenciar signos de metástasis a otros órganos, se concluye que se encuentra en el estadio I de la enfermedad.

La extirpación que se realizó inicialmente, se hizo con un pequeño margen de 0,5 cm porque no se sabía la naturaleza de la tumoración, por esa razón, el informe de patología daba cuenta que el tumor comprometía aún los bordes y el tejido celular subcutáneo, por lo que se efectuó una segunda operación ampliadora con un margen de 3 cm y en profundidad se extirpó todo el tejido celular subyacente como es recomendable^(12,13). El informe de patología para la segunda operación ampliadora reportó que el tumor había sido totalmente extirpado, quedando los bordes y el tejido subcutáneo profundo libres del tumor. Actualmente el paciente ya con la lesión totalmente cicatrizada ha sido transferido al servicio de Oncología Clínica de la Maison de Santé del Sur, para manejo conjunto y control mensual con el Servicio de Dermatología, con la finalidad de seguir de cerca su evolución.

En el estadio I, de la enfermedad el tratamiento de elección es la cirugía, con extirpación amplia del tumor. La supervivencia a los 5 años se estima en 64%. Numerosos autores recomiendan asociar a la cirugía la radioterapia en este período por la propensión de este tumor a la repoblación y



recurrencia, la misma que se debe iniciar en cuanto cicatrice la herida operatoria aproximadamente al mes. Ellos se basan en estudios retrospectivos que comparan pacientes tratados con cirugía únicamente, frente a pacientes tratados con cirugía y radioterapia⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

La radioterapia a dosis de 45 a 60 Gy, se ha usado aisladamente, obteniéndose controles adecuados de la enfermedad con lo que se refuerza el concepto de que este tumor es radiosensible⁽¹⁶⁾.

En el estadio II, el manejo de la lesión primaria es similar al estadio I, además deberá asociarse la radioterapia y la quimioterapia. En el estadio III, la enfermedad se encuentra muy diseminada, ello reduce la supervivencia media a menos de 9 meses, siendo el tratamiento solo paliativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toker C. Trabecular carcinoma of skin. *Arch Dermatol* 1972;105:107-10.
2. Tang C, Toker C. Trabecular carcinoma of skin: an ultrastructural study. *Cancer* 1978;42:2311-21.
3. Medina H, Urist MM, Piveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: Case series and literature review of 1024 cases. *Am Surg Oncol* 2001;8:204-8.
4. Chuan TY, Su WP, Muller SA. Incidents of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin. *Cancers in a defined population. J Am Acad Dermatol* 1990;23:254-6.
5. Nghiem P, Mckee P, Haynes HA. Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. En: *Atlas of Clinical Oncology. Skin Cancer. Sober AJ, Haluska FG. American Cancer Society. London: BC Decker Inc Hamilton. 2001;127.*
6. Sais G, Admella C, Soler T. Spontaneous regression in primary cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma?: a rare immune phenomenon? *JEAD*. 2002;16:82-3.
7. Lentz SR, Krewson S, Zutter M. Recurrent neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Presenting as marrow failure in a man with systemic lupus erythematosus. *Med Ped Oncology* 1993;21:137-41.
8. Radner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:143-56.
9. Goessling W, Mckee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:588-98.
10. Kaminsky A, Díaz M, Gurfinkiel A. Carcinoma de células de Merkel. *Dermatol Perú* 2001;11:117-23.
11. Sáenz E, Sánchez-Saldaña L, Zegarra R. Nódulo eritematoso solitario en miembro inferior. *Dermatol Peru* 2005;15(3):257-62.
12. Yiengpruksawan A. Merkel cell carcinoma: prognosis and management. *Arch Surg* 1991;126:1514-9.
13. Shaw JH. Merkel cell tumor: clinical behaviour and treatment. *Br J Surg* 1991;78:138-42.
14. Marks M. Radiotherapy as an adjunct in management of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1990;65:60-4.
15. Medina-Franco H. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and Review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:204-8.
16. Ashby M. Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell carcinoma) tumour of the skin: a radiosensitive tumour. *Clin Radiol* 1989;40:85-7.