

NÓDULO ERITEMATOSO SOLITARIO EN MIEMBRO INFERIOR

Eliana Sáenz-Anduaga¹, Leonardo Sánchez-Saldaña¹, Robert Zegarra-Del-Carpio²

RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

Enfermedad actual

Paciente mujer, de 76 años de edad, casada, natural de Recuay (Áncash), procedente de Lima y ama de casa. Sin antecedentes importantes. La paciente refiere que inicia su cuadro 3 meses antes de la consulta con la aparición de un nódulo eritematoso de crecimiento rápido, no doloroso, en rodilla izquierda.

Examen clínico

Al examen clínico preferencial se observa un nódulo eritematoso, único, de consistencia firme, móvil, no doloroso a la presión, de superficie lisa y brillante, con extensión hacia la profundidad, localizado en rodilla izquierda, de aproximadamente 2,0 por 1,5 cm de diámetro (Figura 1). No se palpan adenopatías. Presencia de nódulo pequeño en mama izquierda, móvil no doloroso. Resto de examen clínico sin alteraciones.

Exámenes auxiliares y complementarios

Los exámenes de laboratorio hematológicos, bioquímicos y perfil de coagulación se encontraron dentro de rangos normales. Estudio radiológico de pulmones normal. El estudio de tumoración de mama se difiere al Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas.

Estudio anatomopatológico

Se realizó una biopsia de piel de la lesión de rodilla, el primer estudio con coloración de hematoxilina-eosina informa como neoplasia indiferenciada de células redondas, primera posibilidad histogénica sería melanoma. La ampliación del estudio muestra células intermedias con disposición rosetoide en la dermis e infiltrado linfocitario (Figura 2).



Figura 1. Caso del correlato.

Estudio inmunohistoquímico

El estudio realizado en el Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas muestra marcadores celulares positivos para panqueratina (Figura 3), CK 20 (Figura 4) y sinaptofisina (Figura 5), y marcadores celulares negativos para CK7 y ACL.

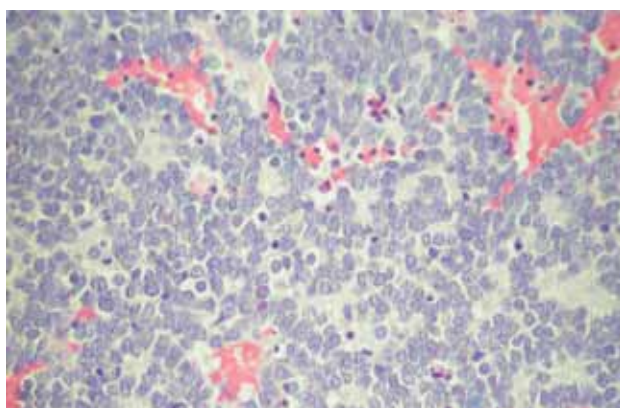


Figura 2. Merkel HE.

1. Médico Asistente Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central. Lima, Perú.

2. Médico Residente de Dermatología UNMSM. Hospital Militar Central.

* Correspondencia, Departamento de Dermatología Hospital Militar Central, Av Pershing s/n. Lima 11, Perú. E.mail: eliana_saenz@yahoo.com

Fecha de recepción: 5 de agosto de 2005

Fecha de aceptación: 27 de setiembre de 2005

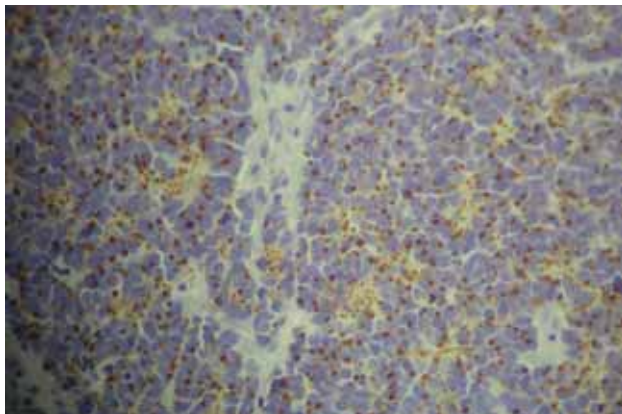


Figura 3. Merkel panqueratina.

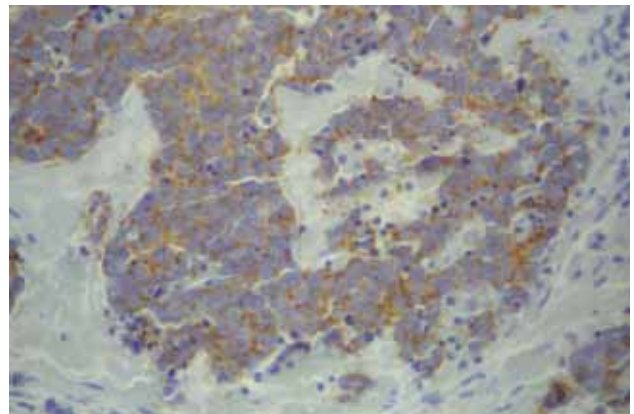


Figura 5. Merkel sinaptofisina.

Evolución

La paciente fue referida al Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas para ampliación de estudios y tratamiento. Dos meses después de la consulta en nuestro servicio, le practican biopsia incisional de lesión de piel de rodilla izquierda, con resultado de patología de neoplasia maligna en relación a linfoma. Se practicó biopsia escisional de tumoración de mama izquierda con informe de patología de carcinoma ductal infiltrante G-III con bordes en contacto. Un mes después es sometida a ampliación de márgenes quirúrgicos de lesión de rodilla izquierda; el estudio inmunohistoquímico fue concluyente de carcinoma neuroendocrino. Dos meses después se practicó mastectomía radical modificada Madden izquierda con informe anatómopatológico de carcinoma ductal infiltrante residual de 1,4, G3, axila positiva 2/7. Presentó un ganglio inguinal izquierdo, se realizó resección y resultó ser metástasis de carcinoma neuroendocrino. Un mes después le hicieron resección inguinofemoral izquierda y se planifica tratamiento con quimioterapia adyuvante con el esquema adriamicina y ciclofosfamida.

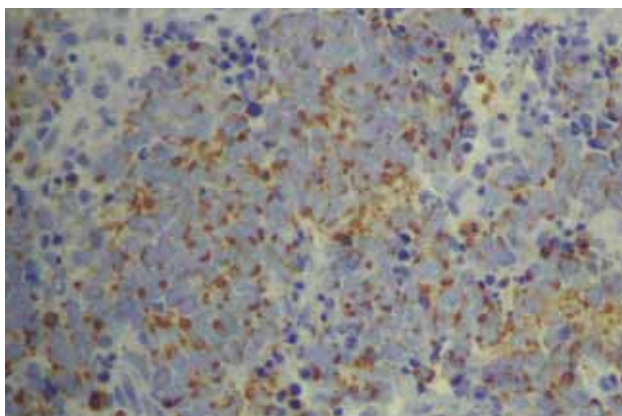


Figura 4. Merkel CK 20.

DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia de un nódulo eritematoso solitario en extremidad inferior cuyo aspecto clínico aparenta benignidad, nos lleva a plantear el diagnóstico diferencial con patologías benignas como los pseudolinfomas cutáneos (procesos linfoproliferativos reactivos benignos) que pueden ser localizados o diseminados, dentro de ellos planteamos diagnóstico diferencial principalmente con el pseudolinfoma de células B, siendo el prototipo de este grupo el linfocitoma cutis. Por otro lado, estamos obligados a plantear diagnóstico diferencial con varias patologías malignas cutáneas como los linfomas cutáneos de células B (CBCL), definidos como linfomas no Hodgkin (NHL) extranodales que ocurren primariamente en la piel; en este grupo tenemos el linfoma de células B grande y el plasmocitoma cutáneo, éste último de naturaleza nodal con presentación de lesiones cutáneas secundarias. Otros diagnósticos planteados son el epiteloma basocelular variedad nodular y el melanoma amelanótico tipo nodular; además, la presencia de un carcinoma de mama en la misma paciente y tratando de hacer unidad clínica, podría inducir a plantear como diagnóstico el carcinoma metastático de mama; sin embargo, ni el cuadro clínico ni la histología lo ameritan. Por último, establecemos el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel en base a una serie de elementos que serán discutidos. La rápida o larga evolución de las lesiones junto a otras características nos irán orientando hacia uno u otro diagnóstico.

Linfocitoma cutis

También llamado sarcoide de Spiegler-Fendt⁽¹⁾, linfadenosis benigna del cutis de Bafverstedt o hiperplasia linfoide cutánea. Es una neoformación inflamatoria benigna, poco frecuente y de etiología poco clara⁽²⁾. Se han incriminado las reacciones frente a los tatuajes, picaduras de insectos y traumatismos, algunos casos en Europa se han atribuido a la



borreliosis, como se plantea con la morfea y el liquen escleroatrófico; se describen casos de linfocitoma cutáneo secundario a infección por *Borrelia burgdorferi* en el punto de picadura de la garrapata^(3,4). Mach y Wilgram consideran al linfocitoma cutis como una hiperplasia localizada del tejido linforreticular provocada por factores externos⁽²⁾. La clínica e histopatología semeja a un linfoma^(2,5). Este cuadro cursa con una pápula, placa o nódulo firme eritematovioláceo, usualmente solitario y de rápida evolución; estas últimas características estuvieron presentes en nuestro caso clínico y nos llevó a plantearlo como posibilidad diagnóstica. Afecta principalmente a jóvenes, la localización más frecuente es en cabeza, cuello o extremidades superiores, características que lo alejan como posibilidad. Son procesos reactivos benignos que evolucionan con regresión espontánea sin dejar cicatrices⁽¹⁻⁷⁾.

Linfoma cutáneo de células B grande

El linfoma de células grandes del tipo B ocurre en cerca del 1 a 3% de todos los linfomas cutáneos y en el 5 al 10% de linfomas cutáneos de células B^(8,9). Se cree que las células que originan este tipo de linfoma provienen del centro germinal linfático. También se conoce con el nombre de linfoma inmunoblástico maligno de células grandes, linfoma anaplásico de células B gigantes o linfoma centroblástico⁽⁹⁾. Se ha demostrado predilección por mujeres de edad avanzada, se presenta como lesiones únicas o escasas en número, raramente múltiples, como nódulos de color rojo a violáceo, asintomáticos, que afectan los miembros inferiores uni o bilateralmente⁽⁹⁾; todas estas características se observan en nuestro caso clínico, pero que a diferencia de otros CBCL tienen un pronóstico relativamente malo. La diferenciación será dada básicamente con el estudio histológico e inmunohistoquímico.

Plasmocitoma

Cuando las células plasmáticas dan lugar a neoplasias, forman un espectro de entidades que van desde el plasmocitoma solitario, los plasmocitomas múltiples, el mieloma solitario, hasta la infrecuente leucemia de células plasmáticas⁽¹⁰⁾. Los plasmocitomas cutáneos aparecen con mayor frecuencia en el contexto de un mieloma múltiple o como metástasis de un plasmocitoma originario de otros tejidos (plasmocitoma cutáneo secundario). Puede aparecer como extensión directa de una lesión ósea subyacente. Raramente pueden producirse lesiones cutáneas únicas o múltiples sin evidencia de afectación a otro nivel (plasmocitoma cutáneo primario). Las lesiones cutáneas son relativamente inespecíficas como nódulos dérmicos o subcutáneos, color piel o rojo violáceo⁽¹⁰⁾. Los casos primarios de plasmocitomas de la piel sin

compromiso de la médula ósea son raros, la mayor parte son manifestaciones cutáneas de pacientes con mieloma múltiple, las lesiones son nódulos violáceos, solitarios o múltiples que pueden afectar cualquier región del cuerpo. En general esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a hombres de edad avanzada⁽⁹⁾, en nuestro caso tenemos a una paciente del sexo femenino, que por frecuencia aleja la posibilidad. La evolución puede ser de progresión rápida con afectación sistémica en el caso de lesiones múltiples o puede ser relativamente benigna⁽⁹⁾.

Las lesiones cutáneas secundarias de linfoma de células B nodal son usualmente asintomáticas como en nuestro caso, se presentan como nódulos firmes violáceos a eritematosos o placas. Las lesiones más grandes pueden ser necróticas y ulceradas. Se localizan en cualquier sitio pero en la cabeza y el cuello son más frecuentes, características que alejan esta posibilidad.

Los plasmocitomas metastáticos en piel son raros en mieloma múltiple y plasmocitoma extramedular, las lesiones son usualmente nódulos elevados cutáneos o subcutáneos usualmente rojo oscuro o violáceos, el sitio más común es el tronco, extremidades y cara⁽⁸⁾, variedad que podría corresponder a nuestro caso.

Epitelioma basocelular tipo nodular o quístico

Tumor formado por uno o pocos nódulos céreos, con telangiectasias en la superficie. Constituye una pápula bien definida que se transforma gradualmente en un nódulo perlado lobulado con una superficie lisa telangiectásica. Con frecuencia adquiere un tamaño notable, pudiendo confundirse con un quiste benigno⁽¹¹⁾. Esta posibilidad bastante alejada la mencionamos por estar dentro del diagnóstico diferencial de lesiones nodulares malignas, aunque el aspecto clínico de la lesión de nuestra paciente no corresponde a la descripción de los carcinomas basocelulares.

Melanoma amelanótico

La variedad nodular del melanoma maligno que se inicia como una pápula y gradualmente va haciéndose nodular, puede presentarse con un color purpúrico o rojo muy poco pigmentado, rosado, eritematoso o de color carne y es catalogado como melanoma amelanótico^(11,12). Estos melanomas son más o menos comunes, la amelanosis indica la pérdida de la actividad funcional o desdiferenciación de las células tumorales y con frecuencia es un pobre indicador pronóstico⁽¹³⁾; se diferencian del resto sólo en la ausencia de pigmento. Si bien clínicamente no se asemeja mucho a la presentación de la lesión de nuestra paciente, plantemos este diagnóstico como una posibilidad, sobre todo por ciertas características histopatológicas que serán descritas más adelante.



Carcinoma de Merkel^(4,15)

Es un tumor neuroendocrino maligno, que ocurre típicamente en ancianos mayores de 65 años, cuya localización más común es en la cabeza y el cuello, existiendo aproximadamente un 40% de casos que afecta las extremidades. Típicamente aparece como un nódulo solitario en forma de cúpula o placa indurada, característicamente de color rojo, violáceo o purpúrico y de superficie brillante en áreas expuestas al sol. Todas estas características son compatibles clínicamente con el caso presentado, pero se requiere de la confirmación histopatológica e inmunohistoquímica para realizar el diagnóstico definitivo.

DISCUSIÓN HISTOPATOLÓGICA

El estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico nos permitirán realizar una mayor aproximación al diagnóstico definitivo haciendo unidad clínica-patológica, así detallaremos las características de cada entidad.

Linfocitoma cutis

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado linfocitario dérmico nodular o difuso, usualmente presentando estructuras foliculares, y pudiendo encontrarse histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas, agrupados de forma similar a los folículos linfoides de los ganglios linfáticos. El estudio inmunohistoquímico muestra mayormente CD 21. Tienen expresión de células B más del 50% y de células T menos del 50%. Fenotípicamente presenta marcadores asociados a células B (CD19, CD20, CD79 a)^(7,8). Ocurre poca transformación. La evaluación histológica e inmunohistoquímica de la muestra tomada a nuestra paciente no presenta estas características por lo que se descarta esta posibilidad.

Linfoma cutáneo de células B grandes

Existe un marcado infiltrado linfoide en toda la dermis de tipo difuso o nodular, con ausencia usualmente de células adicionales (eosinófilos, histiocitos, células plasmáticas, etc.), con o sin afectación subcutánea. No se aprecia epidermotropismo. El infiltrado está compuesto por una población monomórfica de grandes linfocitos que muestran citoplasma moderado y un gran núcleo con prominentes nucléolos (inmunoblastos) o por grandes células linfoides con moderado citoplasma y gran núcleo hendido o no hendido (células centroblásticas) y puede apreciarse varias mitosis así como necrosis focal o ulceración⁽⁹⁾. Puede ocurrir transformación. Inmunofenotípicamente presenta expresión monotípica de inmunoglobulinas de cadena ligera kappa o lambda. Tiene poca expresión de células T, con expresión de células B mayor al 50%. Mayormente ausente CD21. Estas características no corresponden a nuestro cuadro por lo que también se descarta esta posibilidad.

Plasmocitoma

Infiltrado difuso, superficial y profundo de células plasmáticas maduras que muestran citoplasma basófilo y un clásico patrón hipercromático nuclear en forma de 'ruedas de carro' o de 'carátula' en la dermis o en el tejido celular subcutáneo. Se puede observar como figuras mitóticas y como células plasmáticas multinucleadas⁽⁹⁾. Las células plasmáticas pueden ser maduras y sin atipias o ser inmaduras y atípicas con mitosis, son distinguidas por su monoclonalidad⁽¹⁰⁾. Se descarta esta posibilidad por la ausencia de un infiltrado de células plasmáticas.

Epitelioma basocelular variedad nodular

Histopatológicamente es un tumor con proliferación de células basales de la epidermis, hay invasión dérmica extensa por islotes de células pequeñas, uniformes e hipercromáticas, con configuración en empalizada de los núcleos de la periferia del tumor. Puede aparecer un patrón moteado generalizado. Características que descartan esta posibilidad.

Melanoma amelanótico

Histopatológicamente puede confundirse con el carcinoma de células de Merkel. La epidermis se puede encontrar elevada por el tumor, formando un nódulo pediculado, se aprecia presencia de una evidente actividad de la unión, predominan células epitelioideas con abundante citoplasma rosado y núcleos vesiculosos, a menudo conteniendo nucleolos con tinción oscura⁽¹¹⁾ que semejan el patrón histológico del carcinoma de Merkel. Puede apreciarse figuras mitóticas y predominio de células fusiformes. La inmunohistoquímica es importante para la diferenciación del tipo celular predominante. El melanoma expresa una variedad de antígenos y, por otro lado, puede presentarse histológicamente como un tumor indiferenciado en el que la distinción de tumor epitelial o mesenquimal por criterio morfológico es imposible⁽¹⁶⁾. El estudio de los marcadores S100 y el HMB-45⁽¹⁶⁾ es positivo. Los hallazgos inmunohistoquímicos en la paciente descartan esta posibilidad.

Carcinoma de Merkel

Las características histológicas son variables y no siempre distintivas. Este tumor está localizado en la dermis y frecuentemente se extiende al celular subcutáneo, la epidermis está usualmente respetada, pero se ha reportado extensión epidermal pagetoide⁽¹⁷⁾. Es difícil de diagnosticar con microscopía de luz convencional. Las características de este tumor son los núcleos vesiculares con nucleolos pequeños, mitosis abundantes y apoptosis⁽¹²⁾. La variedad histológica celular intermedia muestra una disposición circular en nidos o rosetas de células intermedias ya sean cúmulos sólidos o con centro conjuntivo, que se acompañan de un patrón trabecular periférico⁽¹⁸⁾. Características que corresponden a la descripción de nuestro caso clínico y que se confirman con la panqueratina, CK20 y sinaptofisina positivas.



DIAGNÓSTICO

Las características clínicas de nódulo solitario eritematoso de superficie brillante, consistencia firme y rápida evolución asociado a la presencia histológica de células de disposición rosetoide y estudio de marcadores positivos a panqueratina, CK20 y sinaptofisina nos hacen el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel variedad celular intermedia.

COMENTARIO

El carcinoma de células de Merkel fue descrito inicialmente por Toker en 1972⁽¹⁹⁾ como un cáncer trabecular de la piel con alto riesgo de metástasis linfática. El nombre de carcinoma de células de Merkel proviene de unas células epidermales no dendríticas, no queratinocíticas, localizadas en la capa basal, directamente asociadas con nervios terminales especialmente cerca de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas o algunas situadas en la dermis pero no asociadas con células nerviosas, las llamadas células de Merkel identificadas como una célula del *touch receptor* en 1875 por Friederich Sigmund Merkel de la Universidad de Rostock⁽²⁰⁾, células probablemente derivadas de la cresta neural, aunque ciertas hipótesis plantean su origen de células *stem* pluripotenciales de la epidermis⁽²¹⁾.

El carcinoma de células de Merkel es un tumor maligno infrecuente, biológicamente agresivo que puede ser difícil de diagnosticar e igualmente difícil de tratar efectivamente⁽¹⁴⁾. Se le conoce con diversos nombres como carcinomas neuroendocrinos cutáneos, tumor neuroepitelial primario de la piel, carcinoide cutáneo primario y neuroblastoma adulto⁽¹⁷⁾. La histogénesis del carcinoma de células de Merkel permanece sin resolver y la etiología es aún incierta, pero se sabe que el tumor ocurre más frecuentemente en áreas expuestas al sol, principalmente cabeza y cuello, también se ha reportado después de radiación y terapia inmunosupresiva como en tres casos de trasplantados renales reportados, en los que se desarrolló carcinoma de células de Merkel⁽²²⁾, o en asociación con otras malignidades^(14,15,17). La incidencia es desconocida, en EE.UU. se habla de menos de 0,4/100 000 casos, su presentación es 100 veces más rara que el melanoma⁽²³⁾, siendo el más letal de los cánceres cutáneos; en general se requieren mayores reportes mundiales para conocer la verdadera incidencia. Este tumor maligno se presenta mayormente en personas ancianas con una edad media entre 67 y 68 años^(13,15,21), en rangos de edades que van desde 7 a 97 años^(14,15,17,21,24,25); la raza caucásica es la más afectada^(14,17,24,25), algunos estudios describen mayor predominancia en varones pero otros estudios en mujeres⁽²⁴⁾, se localiza predominantemente en cabeza y cuello (50%), seguido por extremidades inferiores (30%), extremidades superiores (15%) y tronco (5%)^(14,24).

Clínicamente este tumor se presenta como un nódulo solitario, firme, rojo a violáceo o como placa indurada, de superficie brillante y a veces con telangiectasias, de 2 a 200 mm (generalmente menos de 20 mm) que en ocasiones puede ulcerarse, generalmente es doloroso aunque se reportan casos sin dolor, de crecimiento rápido⁽¹³⁻²⁴⁾, pero pueden tener una larga evolución⁽¹⁷⁾ como se ha reportado un caso de años de evolución con crecimiento rápido en los últimos meses⁽²⁶⁾. Los carcinomas de Merkel ocasionalmente regresionan espontáneamente^(13,17), como el caso descrito por Sais y col⁽²⁷⁾ que reportan una mujer de 78 años con nódulo solitario diagnosticado como carcinoma de Merkel y que regresiona espontáneamente a la mitad de su tamaño, destacándose el rol de la respuesta inmune mediada por células T en el desarrollo de la regresión, se estima una prevalencia de regresión de 1,7 a 3%. Esta neoplasia afecta habitualmente los ganglios linfáticos regionales (10 a 45% en la manifestación inicial) y provoca metástasis regional en 50 a 75% de pacientes. Las metástasis a distancia ocurren en casi 50% de los casos, los sitios más comunes son ganglios linfáticos, hígado, huesos, cerebro y pulmones⁽¹²⁾. El tumor tiene altas tasas de recurrencias locales^(13,25) que van del 26 al 44%⁽¹³⁾.

El diagnóstico definitivo de esta neoplasia se realiza con la correlación clínico patológica pero es importante su confirmación mediante la microscopía electrónica (ME) y la inmunohistoquímica (IHQ). El estudio histológico muestra células redondeadas oscuras y pequeñas, con escaso citoplasma con aspecto linfoide que se disponen alrededor de los queratinocitos, se localizan en la dermis y que pueden invadir la hipodermis⁽¹⁸⁾. Característicamente muestra alta tasa de mitosis por campo, focos de necrosis tumoral e invasión vascular y linfática. Se han descrito 3 patrones histológicos^(12,18,23,24), que pueden presentarse en forma mixta: 1) Patrón trabecular o clásico, es el menos frecuente (8%) y el más diferenciado, se caracteriza por la presencia de trabéculas delgadas o gruesas y confluentes separadas por bandas de tejido conectivo. 2) Patrón celular intermedio o sólido, es la variante más frecuente (50%), se encuentra una disposición circular en nidos o rosetas de células intermedias, ya sean cúmulos sólidos o con centro conjuntivo, se acompaña de un patrón trabecular periférico. 3) Patrón de tipo de células pequeñas o difusa (42%), es la variedad de peor pronóstico y presenta un infiltrado difuso en láminas de células neoplásicas pequeñas. La microscopía electrónica es importante para definir las características ultraestructurales de las células neoplásicas como núcleo redondo u oval, nucléolo pequeño excéntrico con cromatina finamente dispersa y polirribosomas libres; el rasgo característico es la presencia en el citoplasma de granulaciones o vesículas redondas. La inmunohistoquímica^(14,17,18,24) confirma la presunción diagnóstica, las células tumorales expresan queratina de bajo peso molecular^(12,23) (Cam5.2, AE1, AE3 y CK20) encontrándose marcadores positivos para enolasa neuronal específica (NSE), mar-



cador celular del sistema Apud; CK20, positiva en el 95% de tumores, altamente específico para carcinoma de Merkel; cromogranina, sinaptofisina, antígeno epitelial de membrana (EMA), desmoplastina. Los perfiles de expresión son negativos para Antígeno Común Leucocitario (LCA), proteína S100 y citoqueratinas de alto peso molecular⁽¹²⁾. El diagnóstico diferencial debe establecerse con linfoma, melanoma amelanótico, carcinoma basocelular y espinocelular, queratoacantoma, metástasis cutáneas, plasmocitoma y linfocitoma. El tratamiento va a depender del estadio del carcinoma (Estadio 1: tumor confinado a la piel, ausencia de ganglios, 1A < de 2 cm, 1B > 2 cm; estadio 2: afectación ganglionar; estadio 3: enfermedad diseminada). El tratamiento debe ser precoz y agresivo, lo que podría mejorar el pronóstico y disminuir las recurrencias locales. No hay un consenso en la aproximación terapéutica óptima y el relativo rol de la cirugía, radioterapia y quimioterapia aún son controversiales. El tratamiento va desde escisión quirúrgica amplia, tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos, biopsia del ganglio centinela, adenectomía radical en caso de ganglio centinela positivo, radioterapia (50 Gy en fracciones 2Gy en lecho tumoral) y quimioterapia. Se han descrito otros tratamientos que ofrecen beneficios como: agente biológicos, especialmente interferón, y además factor de necrosis tumoral intralesional con buenos resultados^(13,24).

Kaminsky y col⁽¹⁸⁾ y otros autores^(28,29) resumen el tratamiento del carcinoma de células de Merkel resaltando ciertos aspectos: es necesario un diagnóstico correcto y precoz; el tratamiento debe ser agresivo en relación al estadio tumoral en el momento del diagnóstico, con amplios márgenes de 3 cm libres de neoplasia mediante la técnica quirúrgica de Mohs⁽¹³⁾; debe realizarse radioterapia adyuvante posquirúrgica, aún en estadio 1, con el fin de proporcionar un buen control local y evitar la recurrencia; considerar el empleo de la quimioterapia en aquellos tumores extendidos, en la enfermedad recurrente o en metástasis a distancia; y, debe realizarse un seguimiento de por vida del paciente. La cirugía y radioterapia adyuvante parece ofrecer un control local óptimo^(25,30).

La importancia de presentar este caso como un correlato clínico patológico radica en el hecho interesante de que el estudio histológico por sí sólo no nos permite precisar la naturaleza de las células que infiltran la dermis y conlleva a plantear diferentes diagnósticos histopatológicos con diversas patologías malignas como el melanoma, linfomas, neuroblastoma, plasmocitoma, carcinoma medular de tiroides, metástasis de carcinoma de células pequeñas del pulmón, carcinoma anaplásico, carcinoma de células ecninas e histiocitosis X⁽¹⁸⁾, que requieren del estudio inmunohistoquímico y la microscopía electrónica y, por tanto, de un amplio conocimiento para poder diferenciarlos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smoller B. Otros trastornos linfoproliferativos y mieloproliferativos. En: *Dermatología Bolognia*. Jorizzo, Rapini. Madrid: Ed Elsevier, 2004;1943-45.
- Vargas LSM, Alarcón H, Mora RS. Linfocitoma cutis. Reporte de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2003;12:75-8
- Odom RB, James WD, Berger TG. Infecciones bacterianas: *Borreliosis*. En: *Andrews'*. *Dermatología clínica*. Madrid: Ed Marbán Libros. 2004;352-53.
- Requena L, Requena C. Pseudolinfomas cutáneos. En: *Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana*. Atlas: enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. Torres V, Camacho F. México DF: Ed Vicente Torres Lozada-Nieto Editores, SA de CV. 2005;1495-6.
- Medina CD, Flores QAP, et al. Seudolinfoma cutáneo B variedad linfocitoma cutis. Reporte de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2002;11:82-5.
- Pinto LDM, Novales SCJ, Navarrete G. Linfocitoma cutáneo múltiple. Comunicación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 1995;4:181-4.
- La Rosa E. Nódulo eritematoso en horquilla esternal. *Dermatol Peru*. 2005;15:164-7
- Burg G. *Atlas of Cancer of the Skin*. N. York Ed Churchill Livingstone 2000;104.
- Curjel C, Byers HR, Torres V. Linfomas cutáneos. En: *Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana*. Atlas: enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. Torres V, Camacho F. México DF: Ed Vicente Torres Lozada-Nieto Editores, SA de CV. 2005;1500-31.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Hiperplasia linfoide cutánea linfoma cutáneo T, otro linfomas malignos y enfermedades relacionadas. En: *Andrews'*. *Dermatología clínica*. Madrid: Ed Marbán. 2004;918-42.
- du Vivier A. *Atlas de Dermatología clínica*. Segunda Edición. Madrid: Ed Mosby. 1995;9.17-9.34
- de Baca ME, Whitaker D, Mihm MC, et al. Uso de la microscopía electrónica en Dermatología. En *Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana*. Atlas: enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. Torres V, Camacho F. México DF: Ed Vicente Torres Lozada-Nieto Editores, SA de CV. 2005; pp 142-3.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Nevos y neoplasias melanocíticas. En: *Andrews'*. *Dermatología clínica*. Madrid: Ed Marbán Libros SL, 2004; pp 800-68.
- Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:143-56.
- Akhtar S, Oz a KK, Wright J. Merkel cell carcinoma. Report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:755-67.
- Dummer R, Kamarashev J, Burg G. Melanoma. En: *Atlas of Cancer of the Skin*. Burg G. New York: Ed Churchill Livingstone 2000;38-67.
- Kerl H, Hofmann-Wellen Hof. Merkel Cell Carcinoma. En: *Atlas of Cancer of the Skin*. New York: Burg G. Ed Churchill Livingstone 2000; pp 180-5.
- Kaminsky A, Diaz M, Gurfinkiel A. Carcinoma de células de Merkel. *Dermatol Perú*. 2001;11:117-23.
- Toker C. Trabecular carcinoma of skin. *Arch Dermatol*. 1972;105:107-10.
- Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his 'Merkel cell', morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat Rec*. 2003;271A(1):225-39
- Bonne JL. Merkel cell tumors of the head and neck. <http://www.emedicine.com/ent/topic714.htm>
- Urbatsch A, Sams W.M, Urist MM, et al. Merkel cell carcinoma occurring in renal transplant patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:289-91.
- 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;127-41.
- Goessling W, Mc Kee PH, Mayer RJ. Merckell cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:588-98.
- Medina-Franco H, et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:204-8
- Caserio G, Martín C, Ingratta SM. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de un caso. *Arch Argent Dermatol*. 2000;50:259-63.
- Sais G, Admella C, Soler T. Spontaneous regression in primary cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma?: a rare immune phenomenon? *J EAD*. 2002;16:82-3.
- Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:388-93
- Tai PTH, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in Neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol*. 2000;18:2493-99.
- Veness MJ. Merkel cell carcinoma: improved outcome with the addition of adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:7235-6