

Carcinoma de Células de Merkel: Presentación de 2 casos y revisión de la literatura.

Dra. Katherine García Matamoros (Residente 1 del Post-Grado de Onco-hematología SOLCA-Guayaquil)

Dr. Francisco Ceballos Escala (Oncólogo clínico, Jefe del Departamento Clínico, SOLCA-Guayaquil)

Dr. Juan Carlos Pérez M. (Patólogo Clínico, SOLCA-Guayaquil)

Dr. Mauricio Ledesma L. (R3 del Post-Grado de Patología Clínica, SOLCA-Guayaquil)

RESUMEN

El carcinoma neuroendocrino primario de piel, también denominado carcinoma trabecular o tumor de células de Merkel, es una proliferación maligna de las células de Merkel, es un tipo muy poco frecuente de cáncer de la piel con 470 nuevos casos en USA cada año. Existen numerosas teorías acerca de su aparición y de segundas malignidades ocurridas sincrónica o metacrónicamente. El tratamiento de elección es quirúrgico, con resección local amplia y disección ganglionar en estadios tempranos, pudiendo asociarse radioterapia adyuvante y quimioterapia en los tumores metastáticos. Presentamos 2 casos, el caso # 1 de una mujer de 72 años con antecedentes de Carcinoma basocelular y 11 años después desarrolló un carcinoma de células de Merkel, que al momento de la admisión ya presentaba múltiples metástasis, y el caso # 2 de un hombre de 71 años con lesión nodular en cara, a quien se le realizó extirpación amplia de la lesión por un Tumor de Merkel.

Palabras claves: CCM: Carcinoma de células de Merkel; CCPL: carcinoma de células pequeñas de pulmón.

ABSTRACT

Neuroendocrine skin carcinoma, it is also named trabecular carcinoma or Merkel cell carcinoma, it is a malignant proliferation of the MerKel's cell, that is a uncommon kind of skin cancer with 470 new cases in the United States each year. Exist several theories about causes of MCC and of second malignancy that appearance synchronous or metachronously. The surgical treatment is the primary therapy for early stage disease, it can associate with radiation therapy and chemotherapy in metastatic MMC. We present two cases, the first case is a 72 year old woman with antecedent of basal cell cancer, and then 11 year later, she develop a MMC, that in the admission presented multiples metastatics, the second case is a 71 year old man, with a nodule in the face, to who was carried out wide exceresis of the lesion for a Tumor of Merkel.

Key Words: MMC: Merkel cell carcinoma; SCCL: Small cell carcinoma of lung.

Caso # 1:

Paciente femenina de 72 años, raza mestiza, con antecedentes de Carcinoma basocelular ulcerado de muslo derecho resuelto quirúrgicamente. El cuadro clínico actual por el cual consulta 11 años después tiene un tiempo de enfermedad de 3 meses con lesión tumoral dérmica ulcerada por debajo de la comisura labial derecha de 2 cm de diámetro, y tumoración de 4 cm. en región parieto temporal derecha, semidura, encapsulada, móvil de 1 mes de evolución. Además hepatomegalia que abarcaba cuadrante superior derecho de abdomen. Una TAC abdominal revelaba múltiples imágenes hipodensas nodulares quísticas con halo captante en segmento 4 y 8, la de mayor tamaño medía 7.7 x 9.5cm

Correspondencias y Separatas:

Dra. Katherine García Matamoros
SOLCA-Guayaquil

en hígado. Una TAC de tórax de alta resolución reportaba un infiltrado de aspecto intersticial en bases, sin nódulos. Un mes después, la paciente presenta fractura patológica de húmero izquierdo, la radiografía de húmero demostraba lesión osteolítica en tercio medio de húmero izquierdo con fractura patológica. Los marcadores tumorales se encontraron elevados, principalmente NSE: (547,5/16,30 ng/ml); CEA (46,01/4,60ng/ml); CYFRA 21-1(7,36/3,30 ng/ml). Una EDA y Colonoscopia particulares no presentaron evidencias de malignidad. Se realizó PAAF de lesiones hepáticas, y el estudio de citología reportó células malignas epiteliales, compatibles con metástasis de un posible Carcinoma Epidermoide. Luego se realiza biopsia excisional de lesión dérmica por debajo de comisura labial derecha, e incisional de la lesión tumoral en cabeza, el informe de patología fue: Tumor de MERKEL (Carcinoma Neuroendocrino) con bordes quirúrgicos comprometidos por tumor. La paciente presentaba un pobre status performance al inicio, por lo cual no se planteó tratamiento de quimioterapia, y falleció 2 meses después del diagnóstico.



Patología

Examen Macroscópico: lesión nodular polipoidea 1.6 x 1.4 x 1.5 cm, en cuya superficie se observa zona exofítica, ulcerada, negruzca, su base de sección 1 x 0.8 cm, al corte: heterogéneo, zonas amarillentas rodeadas por zonas rojo negruzca y rojizas.

Inmunohistoquímica: CAM 5.2: Positivo, Antígeno Leucocitario Común: Negativo, Cromogranina-A: positiva, Proteína S-100: Negativo, H.M.B-45: Negativo, CD-31: Negativo.

Figura N°1: Rx de húmero: Fractura patológica de tercio medio de húmero, con lesión lítica a ese nivel



Figura N° 3



Figura N° 4: Hematoxilina-Eosina en piel y tumor

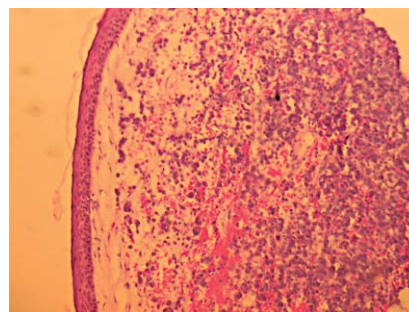


Figura N° 5: Cromogranina-A positiva en células tumorales

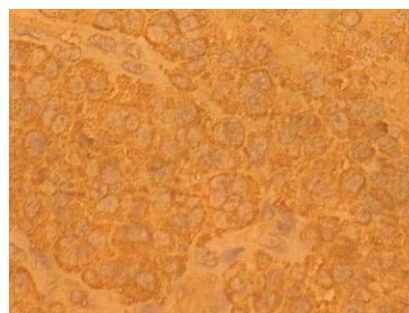


Figura N°2 y 3: TAC abdomen-pélvis: lesiones metastásicas en hígado

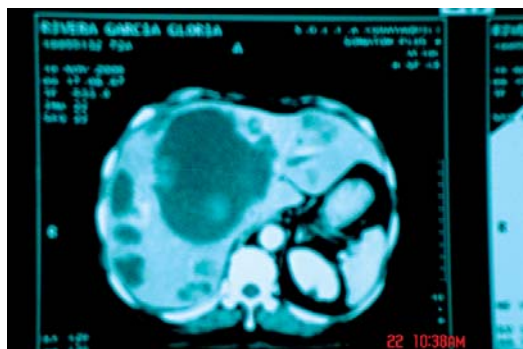
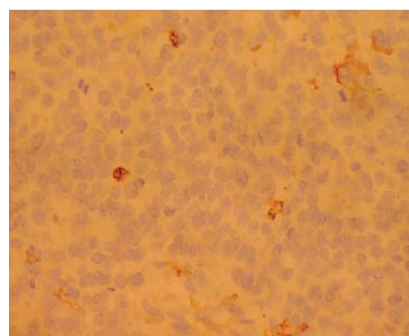


Figura N° 6: LCA negativo en células tumorales



Caso # 2:

Paciente masculino de 71 años, agricultor, de raza mestiza, que acude por lesión nodular del color de la piel de 1 x 0,6cm de diámetro localizada en la mitad externa del párpado inferior del ojo derecho, que apareció 1 mes antes de la consulta, se realizó biopsia de la lesión y el resultado histopatológico demostró un Tumor de Merkel, los estudios de inmunohistoquímica demostraron un CAM 5.2: Positivo, Antígeno Leucocitario Común: Negativo, Cromogranina-A: Positivo, Proteína S-100: Negativo, H.M.B-45:Negativo, CD-31: Negativo.

Se decide entonces realizar en un segundo tiempo extirpación amplia más reconstrucción, los estudios de las piezas quirúrgicas grandes no encontraron tumor residual, y el paciente abandonó los controles hasta hace 2 años sin evidencias de actividad tumoral.

Figura N° 7:
H-E en tumor

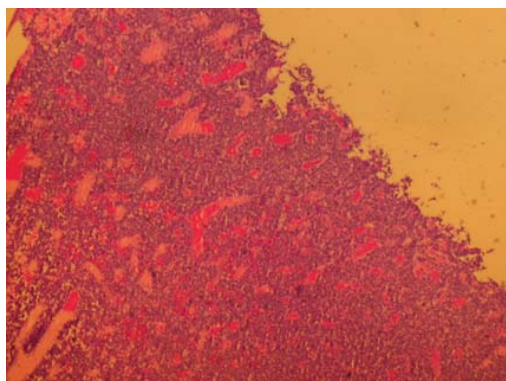


Figura N° 8:
Cromogranina-A positiva en células tumorales



Discusión

El carcinoma neuroendocrino primario de piel, también denominado carcinoma trabecular o carcinoma indiferenciado de células pequeñas de la piel o tumor de células de Merkel, es una proliferación maligna de las células de Merkel (1,2).

En 1875 Friedrich S. Merkel describió unas células claras de la capa basal de la epidermis que se presentaban formando cúpulas táctiles especializadas o discos capilares de células no queratinocíticas que funcionan como mecanorreceptores cutáneos de adaptación lenta que intervienen en el sentido del tacto y movimiento direccional del pelo de ubicación diversa que pueden localizarse alrededor de pelos: pelo abdominal, cervical, alrededor de vello facial incluso en encías, paladar, llegando a la conclusión de que estas tienen un origen en la cresta neural. La diferenciación divergente dentro de estos tumores no es infrecuente, sugiere que el carcinoma de células de Merkel se origina a partir de un queratinocito primitivo pluripotencial con diferenciación neural, epitelial y mesenquimático en estrecha proximidad. (3)

Carcinoma de células de Merkel es un tipo muy poco frecuente de cáncer de la piel con 470 nuevos casos en USA cada año, presenta una incidencia anual de 0,23 x 100.000 habitantes en sujetos de raza blanca y 0,01 x 100.000 habitantes en sujetos de raza negra y una relación hombre/mujer: 1:0,9 a 1:1.

La mediana de edad es de 69 años (con un rango de 7-104 años). Las lesiones suelen aparecer en áreas de piel expuestas al sol, tal como ocurrió en nuestros 2 pacientes, la frecuencia según la localización ocurre de la siguiente manera, en cabeza y cuello (50%) brazos, piernas (40%), otras localizaciones (10%) y se presentan como masas o nódulos únicos, ulcerados de crecimiento rápido, no doloroso de color rojo o violeta de 2-200 mm. Existen numerosas teorías acerca de su aparición, Miller-Rabkin correlacionaron la luz UV B con la mutación del gen p53, y se ha demostrado un incremento 100 veces la incidencia en pacientes tratados con methoxsalen y UV A en psoriasis, luz infrarroja. También se ha implicado la exposición al arsénico como un factor etiológico, además a los estados de inmunosupresión, se han reportado en pacientes sometidos a trasplante con una media de edad de 46 años y en pacientes con artritis reumatoidea.

Se ha asociado el carcinoma de células de Merkel con el cáncer de células escamosas o de células basales de la piel, que aparecen de manera sincrónicos y/o metacrónicos, se cree que la exposición solar sea el factor de riesgo, o que exista una célula precursora común para el desarrollo de ambas, se ha propuesto incluso una base inmunológica para explicar el incremento de malignidades secundarias (5) en

Carcinoma de células de Merkel (25%), comparado (5,8%) en melanoma.

Histológicamente se clasifican en: Trabecular que es el tipo histológico menos frecuente, el intermedio o sólido que pueden comportarse en una forma clínicamente más invasiva que los del tipo trabecular y es el subtipo histológico que se identifica con mayor frecuencia, y el de Células pequeñas o difuso que es muy semejante a los tumores de células pequeñas en otros sitios y su comportamiento clínico parece ser más agresivo. El diagnóstico de estos tumores suele ser complejo y en muchas ocasiones pueden ser confundidos con otras patologías, es por ello importante tenerlos en cuenta en el diagnóstico diferencial. Estos tumores expresan CK20, (CAM 5.2), neurofilamentos, sinaptofisina, cromogranina, enolasa neuronal-específica y BER-EP4. La CK7 es negativa, la misma que sí se expresa en el carcinoma de células pequeñas de pulmón (CCPL). El uso de anti-CK20 y anti-TTF-1 (thyroid transcription factor-1) puede diferenciar fiablemente el CCM del CCP metastásico, evitando la necesidad de investigación clínica detallada en pacientes con CCM, en quienes debe excluirse un CCP metastático (6). Además el antígeno común leucocitario es negativo, lo cual excluye el diagnóstico de linfoma y la negatividad del CCM frente a proteína S-100 permite diferenciarlo del melanoma de células pequeñas.

En nuestro Instituto en 1997 se describió por primera vez a un varón de 53 años con adenopatía inguinal de 2cm de 3 meses de evolución, con un Diagnóstico inicial de Linfoma Linfocítico difuso pobremente diferenciado, que luego de 2 ciclos de quimioterapia CHOP y 4 ciclos de ESHAP, al no presentar respuesta y al aparecer lesiones en región inguinal se decide nueva biopsia con diagnóstico de Tumor de Merkel. El paciente falleció poco tiempo después por complicaciones infecciosas (4). La característica principal de estos tumores son las metástasis en estadio temprano, comparable con el Carcinoma de células pequeñas de pulmón y el melanoma, se diseminan 28% a la piel, 27% a ganglios, 13% a hígado, 10% a hueso, 10% a pulmón y 6% a cerebro. En su presentación Inicial 70-80% presentan localización en piel, 10-30% ya presentan compromiso ganglionar y 1-4% se presentan como enfermedad metastásica. Sin embargo presentan una tasa de recurrencia del 55-79% localmente o a ganglios linfáticos (luego de 6-12 meses).

Existen ciertos factores que le confieren un pronóstico favorable a estas lesiones y son: sexo femenino, localización primaria del tumor en cabeza y cuello, que no existan ganglios linfáticos afectados y que sea un tumor menor de 2cm. Los estudios de Estadíaje se deben realizar con Tomografías, más específicamente con octreotide Scan, y con PET (fluorodeoxyglucosa). La evolución del carcinoma

neuroendocrino se caracteriza por presentar un curso agresivo, con elevada tasa de recidivas locales y metástasis en ganglios regionales o a distancia, en casi la mitad de los casos. Aproximadamente la tercera parte de los pacientes fallecen a consecuencia de la neoplasia. El tratamiento de elección es quirúrgico, con resección local amplia y disección ganglionar, pudiendo asociarse radioterapia adyuvante y quimioterapia en los tumores metastásicos (7). Se han reportado casos de regresión espontánea y algunos éxitos terapéuticos.

Existe una gran tasa de sobrevida para el estadio I, lo cual indica la importancia del reconocimiento temprano de estos tumores y debido a su propensión a extenderse a ganglios regionales en la presentación inicial o como primer sitio de recurrencia, en un estadio quirúrgico inicial es indispensable una escisión local amplia (con márgenes de 2-3cm) y un mapeo linfático con biopsia de ganglio centinela (8) ya que en el 10-30% de los casos se encuentran involucrados los ganglios linfáticos. Se han descrito buenos resultados con la combinación de cirugía y Radioterapia adyuvante (8,9,10) y aún la radioterapia sola como tratamiento primario debido a la alta radiosensibilidad de estos tumores (11), sin embargo no existen estudios clínicos prospectivos destinados a evaluar la terapia quirúrgica inicial, radioterapia o quimioterapia.

Dos tercios de los pacientes con enfermedad localizada tendrán una recurrencia locoregional después de cirugía sola, es importante iniciar radioterapia adyuvante en el sitio primario en tumores grandes, que se acercan al borde quirúrgico, en tumores locales no resecables a una dosis total de 45-50 Gy (30-70) y en tumores con evidencia microscópica de diseminación más allá de bordes resecados. Inicialmente se consideró al CCM quimioresistente, sin embargo reportes subsecuentes arrojan buenos resultados en enfermedad metastásica, recurrente, o como primera línea en tumores no operables, con tasas de respuesta del 60% en enfermedad metastásica o localmente avanzada, utilizando regímenes de QT similares a los utilizados en CCPL (carboplatino-adriamicina-vincristina/ etoposido-platino), sin embargo El CCM suele responder inicialmente a la quimioterapia, pero la respuesta casi siempre dura poco y no se conoce con certeza que agrega a la supervivencia. Lamentablemente en el caso reportado como número 1, no fue posible el uso de agentes quimioterápicos debido al bajo status performance y falleció rápidamente después del diagnóstico. Se están estudiando ciertos agentes Biológicos como el Interferón, el Factor de necrosis tumoral, el ácido farnesiltiosalicílico, y aún faltan muchas investigaciones en esta patología bastante infrecuente.

Bibliografía

- 1- Sibley R, Dehner L, Rosai J. Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. I. A clinicopathologic and ultrastructural study of 43 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 95-108.
- 2- Manuel Grez I y cols. Carcinoma de células de Merkel / *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 56 - N° 3, Junio 2004; págs. 283-284.
- 3- Wolfram Goessling, Phillip H. McKee, and Robert J. Mayer. Merkel cell carcinoma. Review article. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 2 (January 15), 2002: pp 588-598.
- 4- Francisco Ceballos, Adela Romero, et al. *Rev SOLCA*, Vol 8, N° 2, Abril-junio 1998.
- 5- *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev.* 2006 Aug;15(8):1545-9.
- 6- *American Journal Dermatopathology*. 2006 Apr;28(2):99-104.
- 7- Marks ME, Kim RY, Salter MM. Radiotherapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 60-64.
- 8- *Archivos de Dermatología*. 2006 Jun;142(6):685-9.
- 9- *Journal Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(12):1294-9. Epub 2006.
- 10- *Australas Journal Dermatology*. 2006 Aug;47(3):160-5.
- 11- *Journal Natl Compr Canc Netw*. 2006 Aug;4(7):713-8

