

ONCOLOGIA

CARCINOMA DE CELULAS
DE MERKEL

Luis Carlos Pastor Pacheco *
Christian Rivera Paniagua **

SUMMARY

We present a review of the general aspects of the Merkel Cell Carcinoma, as a basis of suspect of this rare pathology, as well as the guidelines for diagnosis and treatment. In addition with two clinical cases, their clinical features, treatment and evolution.

EMBRIOLOGÍA

Las células de Merkel aparecen en el embrión entre las semanas 8 y 12 de gestación, derivadas de células epiteliales, de la epidermis fetal temprana, que aún muestran citoqueratinas. Algunas de las células de Merkel se desprenden de la epidermis y migran de forma temporal a la dermis superior, donde se asocian con pequeños nervios, los numerosos gránulos

secretorios que contienen, se forman en su interior durante esta etapa.

HISTOLOGÍA

Las células de Merkel se encuentran presentes bajo la epidermis y la mucosa oral. Son escasas, irregularmente distribuidas y con arreglos ocasionales en grupos. Se presume que las células de Merkel son receptoras de tacto. No pueden ser reconocidas a la microscopía óptica estándar, sin embargo en cortes con impregnación argéntica, pueden ser visualizadas, en especial la terminación neural meniscoidal que cubre la porción basal de cada célula de Merkel, una fibra sensitiva termina en ese disco.

A la microscopía electrónica se diferencian fácilmente debido a la presencia de gránulos electrodenso, cuerdas filamentosas y ocasionales desmosomas. Los gránulos tienen diámetros variables, entre 80nm y 200nm, rodeados por una membrana. Son células epiteliales especializadas que reaccionan con filamentos intermedios de citoqueratina y con proteínas desmosomales. También expresan una inmunoreactividad similar a sinaptofisina como la expresada en el carcinoma de células de Merkel. La presencia de la inmunoreactividad similar a sinaptofisina apoya el hecho de que estas células sean consideradas como neuroendocrinas y que posean funciones neurosecretoras. Estas

* Asistente de Cirugía Plástica. Hospital México.

** Residente de Cirugía Plástica. Hospital Calderón Guardia.

células también contienen enolasa neuroño-específica en su citoplasma, pero no neurofilamentos.

HISTORIA

El carcinoma de células de Merkel fue descrito por Toker en 1972, anteriormente llamado carcinoma trabecular, es un carcinoma primario neuroendocrino, poco común, altamente maligno que se origina de las células de Merkel del estrato basal del epidermis y el folículo piloso. Su origen se desconoce, sin embargo se conjetura que la exposición solar puede ser una influencia (cabeza y cuello) sin embargo se puede encontrar en áreas no expuestas como el tronco, extremidades, genitales o en una distribución aleatoria.

Dado que la mayoría de los pacientes tienen una historia sincrónica o metacrónica de carcinoma basocelular o escamocelular o de ambos, pareciera existir una relación actínica entre ellos, aún no comprobada. Además en la inmunosupresión derivada de las malignidades hematológicas y HIV, se ha observado asociación con el carcinoma de células de Merkel.

EPIDEMIOLOGÍA

Las lesiones ocurren mayormente en personas blancas, con igual distribución por sexos. La edad de presentación, el tamaño del tumor y la localización no tiene influencia en la sobrevida. El tamaño de las células, la tasa de mitosis y el tamaño del tumor, son factores

significativos en relación con el comportamiento biológico del carcinoma de células de Merkel.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye, por lo uniforme de sus células y aspecto inmaduro, al linfoma maligno de células pequeñas de la piel y las metástasis de carcinoma pulmonar en células de avena. El linfoma maligno presenta una fuerte reacción del anticuerpo monoclonal común del antígeno leucocítico, mientras que el carcinoma de células de Merkel no. El carcinoma de células de avena pulmonar, presenta por sus células, tinciones positivas por bombesina y encefalina - leucina, los cuales están ausentes en carcinoma de Células de Merkel.

CLÍNICA

Nódulo cutáneo de 0.5 a 5 cm de diámetro, brillante, firme, de rápido crecimiento, rojizo azulado. Con un crecimiento progresivo desde la dermis hacia tejido celular subcutáneo, puede comprometer la epidermis, sin embargo raramente se encuentra ulcerada. Tiene una marcada tendencia a la diseminación local, linfática y a distancia. La linfoescintigrafía preoperatoria demuestra el drenaje linfático hacia el nódulo centinela, el cual de forma trans operatoria se demuestra a través de la inyección de tinta azul vital, permitiendo de esta manera su excisión y biopsia.

PRONÓSTICO

En algunos aspectos la historia del carcinoma de células de Merkel, guarda similitudes con la del melanoma, el desarrollo de enfermedad a distancia (40%) es generalmente precedida de compromiso linfático regional (65 %). De igual forma, el compromiso sistémico es precedido de compromiso linfático regional, la enfermedad sistémica es generalmente fatal a cinco meses plazo. Una vez que ha producido metástasis, no existe tratamiento sistémico. El mejor tratamiento es la agresividad quirúrgica en las etapas incipientes. La presencia o ausencia de células tumorales en los nódulos linfáticos, que reciben el drenaje desde el sitio de lesión primaria (nódulo centinela) predice con precisión la presencia o ausencia de metástasis linfáticas regionales. La linfoescintigrafía preoperatoria y el mapeo linfático con coloides radio-marcados, azul de metileno, o ambos, y la biopsia del nódulo centinela permiten la detección de metástasis regionales. El estatus histológico del nódulo centinela se correlaciona de forma consistente con la incidencia de metástasis linfáticas regionales en otros procesos malignos dérmicos. Las técnicas de localización con radionúclidos y la resección quirúrgica del nódulo centinela a través de la utilización del mapeo linfático intraoperatorio como tinta azul vital también son utilizadas como guías clínicas en el manejo de pacientes

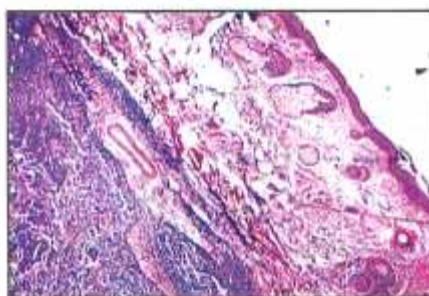
con carcinoma de células de Merkel.

TRATAMIENTO

El tratamiento para esta patología es controversial. Ningún centro ha reunido suficiente experiencia con estudios clínicos como para formular un abordaje estándar para el manejo de la enfermedad local o regional. Existen los reportes retrospectivos en la literatura, los cuales sugieren el manejo agresivo de la lesión primaria y los nódulos regionales, lo cual puede favorecer el pronóstico. La cirugía es la principal modalidad terapéutica, en el pasado se recomendaba una excisión local amplia y disección linfática regional. Por lo general, una excisión local amplia, con márgenes de 2 a 4 centímetros son suficientes para la lesión cutánea. Sin embargo Vandeput y colaboradores sugieren la disección linfática extensa del drenaje en casos selectos, o sea linfangiectomía como alternativa a la linfadenectomía, en la cual se remueven los nódulos linfáticos y que, si se practica de forma programada en esta patología, aumenta la morbilidad (déficit funcional, pobre resultado estético...), sin una significativa repercusión en la sobrevida. Si el mapeo es negativo no se justifica un procedimiento quirúrgico mayor.

El tratamiento coadyuvante con radioterapia es también controversial, sin embargo algunos series

Figura 1.



Caso 00789. Demuestra la relación del tumor con la dermis y epidermis. Así como la colocación que adopta la lesión.

Figura 2.



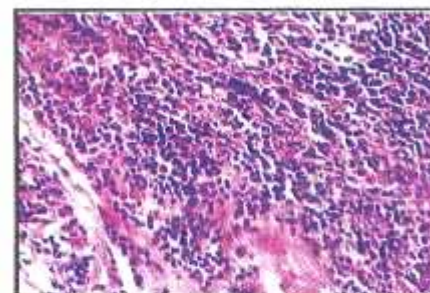
Caso 00789. Vista panorámica que muestra la relación de la lesión con la grasa hipodérmica.

Figura 3



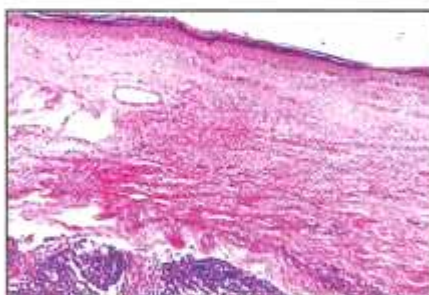
Caso 00789. Microfotografía que evidencia el compromiso perivascular del tumor.

Figura 4



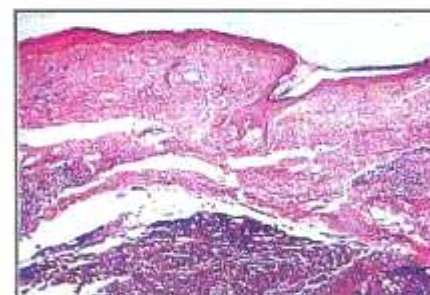
Caso 00789. Acercamiento de la lesión, para demostrar la morfología celular regular y pignotismo nuclear.

Figura 5



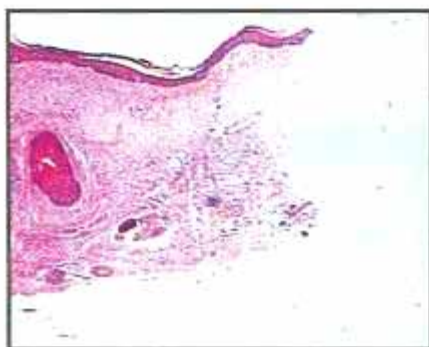
Caso 001378. Vista panorámica de la lesión.

Figura 6



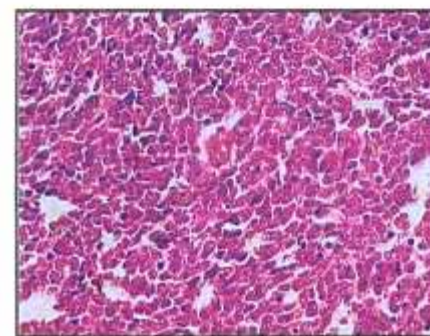
Caso 001378. Relación del tumor con los anexos dérmicos. Ver folículo piloso.

Figura 7



Caso 001378. Microfotografía que demuestra los bordes libres de lesión.

Figura 8



Caso 001378. Acercamiento de la lesión para demostrar la morfología celular.

han reportado disminución de la recurrencia. La quimioterapia, utilizada para esta patología, es la misma que la utilizada para el carcinoma de células pequeñas del pulmón, sin embargo la respuesta es pobre, aún en etapas tempranas.

CASO CLÍNICOS

Caso 0789, paciente masculino de 80 años. vecino de Nicoya. Antecedentes Personales Patológicos de Diabetes Mellitus en tx insulínico Consultó por una tumoración quística en la prominencia malar derecha de 2x2cm de un año de evolución. Se le realizó biopsia escisional en huso el 18-5-2000, como medida terapéutica. Luego el resultado de la biopsia se le propuso escisión local mas amplia pero el paciente lo rechazó. No ha presentado recidivas locales ni adenopatías cervicales.

Caso 001378, ESV, paciente masculino de 73 años, vecino de Tibás. Con antecedentes heredo-familiares de Diabetes Mellitus. Consultó por una tumoración nodular de tres meses de evolución en el brazo izquierdo, se le realizó resección en febrero del 2000, sin embargo, debido a que la biopsia reportó compromiso de los bordes, se le realizó una nueva resección e injerto en agosto del 2000, la biopsia reportó bordes libres de malignidad. En octubre del 2000 presenta un nódulo en el área del injerto, se toma nueva biopsia pe-

ro esta en negativa por recidiva. En manejo conjunto con Oncología se decide manejo expectante, en julio del 2002, se presenta con recidiva local, se le realiza mapeo axilar, encontrando compromiso ganglionar, razón por la cual se dearticula, no se evidencia por estudios complementarios, compromiso a otro nivel.

CONCLUSIONES

El carcinoma de Células de Merkel, a pesar de ser una patología de muy baja incidencia, debe ser punto de sospecha cuando existe la presencia de nodulaciones cutáneas rojizo-azuladas, con la característica de un crecimiento particularmente rápido; y su confirmación por biopsia escisional debe orientar una conducta terapéutica agresiva. Con el objetivo de reducir la morbi-mortalidad asociada con sus recidivas. De igual forma la concientización del paciente, en cuanto a la trascendencia de este manejo, debe ser efectiva, así como su compromiso con el seguimiento para la identificación de recidivas tempranas.

RESUMEN

Revisamos los aspectos generales del Carcinoma de Células de Merkel, sobre las bases de esta rara patología, como también las guías de lineamiento para establecer el

diagnóstico y su tratamiento. Ilustramos esta revisión con la presentación de dos casos, con sus características clínicas, de tratamiento y de evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Alex, J.c. and Krag, D.N. The gamma-probe-guided resection of radio labeled primary lymph nodes. *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 5: 33, 1996.
- Ames, S.E., Krag, D.N., and Brady, M.S. Radio localization of the sentinel lymph node in Merkel cell carcinoma: A clinical analysis of seven cases. *J. Clin. Oncol.* 67: 251, 1998.
- Choe, W. Housini, I., and Mello, A.M. Lymphoscintigraphy in a case of Merkel cell tumor. *Clin. Nucl. Med.* 20: 922, 1995
- De Wolf-Peters C. Marien K. Mebis I. et al: A cutaneous APU-Doma or Merkel cell tumor. *Cancer*46: 1810-1816,1980.
- Dreno B. Mousset s, Stalder I.E et al: A study of intermediate filaments (cytokeratin, vimentin, neurofilament) in two cases of Merkel cell tumor. *J. Cutan Pathol* 12:487-492, 1985.
- Gray, L.N. Aggressive surgical management for Merkel cell carcinoma. *Plast. Reconstr. Surg.* 96: 237, 1995.
- Haneke E: Electron microscopy of Merkel cell carcinoma from formalin-fixed tissue. *J. Am Acad Dermatol*12:487-492, 1985.
- Kokoska, E. R., Kokoska, M.S. Collins, B. T., et al. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am. J. Surg.* 174: 688, 1997.
- Messina, J. L., Reintgen, D. S. Cruse, C.W., et al. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 4: 389, 1997.
- Merot Y, Margolis RJ. DAHL D et al: Coexpression of neurofilament and keratin proteins in cutaneous neuroendocrine carcinoma cells. *J. Invest Dermatol* 86:74-79, 1986.
- Pfeifer, T., Weinberg, H., and Brady M.S. Lymphatic mapping for Merkel cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 37: 650, 1997.
- Ramnath, E.M., Kamath, D., Brobeil, A., et al. Lymphatic mapping for melanoma: Long-term result of regional nodal sampling with radio guided surgery. *Cancer Control J.* 4: 483, 1997.
- Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK et al: Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin. *Cancer.*7:178-182,1986.
- Rocamora A. Badia N. Vives R. Et al: Epidermotropic primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin with Pautrier-like microabscesses. *I. Am Acad.*

Dermatol 16: 1163-1168, 1987.

15. Sidhu GS, Mullins JD, Feiner H. et al: Merkel cell neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2:101-119, 1980.

16. Skelton, H. G., Smith, K. I. Hitchcock, C.L., Et al. Merkel cell carcinoma: Analysis of clinical, histology and immunohistologic features of 1332 cases with relation to survival. *Am. Acad. Dermatol.* 37 (Pt 1): 734, 1997.

17. Safai, B. Management of Skin Cancer. In V.T. DeVita, Jr., S. Hellmann, and S.A. Rosenberg (Eds), *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippin - Cott-Raven, 1997. P. 1883.

18. Shack, R.B., Barton, R.M., DeLozier, J., Rees, R.S., and Lynch, J.B. Is aggressive surgical management justified in the treatment of Merkel cell carcinoma? *Plast. Reconstr. Surg.* 94: 970, 1994.

19. Shaw, J.H.F., and Rumball, E. Merkel cell tumor: Clinical behavior and treatment. *Br. J. Surg.* 78: 138, 1991.

20. Smith, D.E., Bielamowicz, S., Kagan, A.R., Anderson, P.J., and Peddada, A.

Cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma: A report of 35 cases. *Am. J. Clin. Oncol.* 18: 199, 1995.

21. Vandeput, I.I., Kerre, S., Vandepitte, J., and Janssen's, I. Lymphangiectomy and treatment modalities in Merkel cell carcinoma: A report five new cases. *Anticancer Res.* 16: 3887, 1996.

22. Victor, N.S., Morton, B., and Smith, J.v. Merkel cell cancer: Is prophylactic node dissection indicated? *Am. Surg.* 62: 879, 1996.

23. Silva EG. Ordoñez NG, Lechage J: Immunohistochemical studies in endocrine carcinoma of the skin. *Am J Clin Pathol* 81:558-562, 1984.

24. Tang CK, Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. *Cancer* 42:2311-2321, 1978.

25. Taxy JB, Ettinger DS, Wharam MD: Primary small cell carcinoma of the skin. *Cancer* 46:2308-2311, 1980.

26. Toker C: Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 105:107-110, 1972.

27. Van Muijen GNP, Ruiter DJ, Wamaar so: Intermediate filaments in Merkel cell tumors.

Hum Pathol 16:590-595, 1985.

28. Watzig V, Katenkamp D: Disseminierte neuroendokrine Karzinome der Haut. *Z Hautkr* 62:1105-1110, 1987.

29. Wick MR, Goellner JR, Scheithauer BW et al: Primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell tumors). *Am J Clin Pathol* 79:6-13, 1983a.

30. Wick MR, Kaye VN et al: Primary neuroendocrine carcinoma and small-cell malignant lymphoma of the skin. *J. Cutan Pathol* 13:347-458, 1986.

31. Wick MR, Millns JL, Sibley RK: Secondary neuroendocrine carcinomas of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol* 13:134-142, 1985.

32. Wick MR, Scheithauer BW, Kovacs K: Neuron-specific enolase in neuroendocrine tumors of the thymus, bronchus and skin. *Am. J. Clin. Pathol* 79:703-707, 1983b.

33. Wong SW, Dao AH, Glick AD: Trabecular carcinoma of the skin: A case report. *Hum Pathol* 12:838-840, 1981.