

Carcinoma de células de Merkel y linfoma no Hodgkin

Fernando Valdés Tascón, Dolores Sánchez-Aguilar Rojas, Carmen Peteiro García y Jaime Toribio Pérez

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela.

Resumen.—El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia de histogénesis discutida que afecta principalmente a personas mayores de 60 años. Suele localizarse en zonas fotoexpuestas. Se ha asociado a otras muchas neoplasias como la leucemia linfática crónica, el carcinoma basocelular o el carcinoma espinocelular.

Presentamos a una mujer de 61 años de edad con un linfoma no Hodgkin y un carcinoma de células de Merkel en su brazo derecho y el caso de un hombre de 87 años que presentó a lo largo de 3 años cuatro lesiones de linfoma no Hodgkin tipo B localizadas en brazo, antebrazo, axila y párpado junto con un tumor en su nalga derecha diagnosticado de carcinoma de células de Merkel.

Estos casos son, según nuestros datos, la segunda vez que se describe la asociación de carcinoma de células de Merkel y linfoma no Hodgkin.

Palabras clave: carcinoma de células de Merkel, linfoma no Hodgkin.

Valdés Tascón F, Sánchez-Aguilar D, Peteiro C, Toribio J. Carcinoma de células de Merkel y linfoma no Hodgkin. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(4):247-9.

MERKEL CELL CARCINOMA AND NON HODGKIN LYMPHOMA

Abstract.—Merkel cell carcinoma is a neoplasm of poorly known histogenesis that affects patients over the sixth decade of life. It usually localizes on photoexposed zones. Merkel cell carcinoma has been associated to many different cancers as, for example, chronic lymphocytic leukaemia, basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma.

We present a 61-year-old woman with a non-Hodgkin lymphoma and a Merkel cell carcinoma in her right arm and a 87-year-old man who presented during three years four lesions of type B cutaneous non-Hodgkin lymphomas located on his arm, forearm, axilla and eyelid. He presented on his right buttock a tumour that was diagnosed of Merkel cell carcinoma. This is to our knowledge the second time that an association of Merkel cell carcinoma and non-Hodgkin lymphoma is described in the literature.

Key words: Merkel cell carcinoma, non-Hodgkin lymphoma.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) en un tumor de histogénesis discutida que se ha asociado a multitud de otras neoplasias. La asociación de CCM y linfoma no Hodgkin (LNH) es un hecho excepcional, existiendo un solo caso publicado. La inmunosupresión que presentan estos pacientes parece influir poderosamente en el desarrollo de estos tumores. Presentamos dos nuevos casos y revisamos brevemente el diagnóstico diferencial que pueden plantear.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Se trata de una mujer de 61 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con gliclazida y diagnosticada en 1996 de una poliartritis periférica seronegativa controlada con deflazacort, metotrexato y diclofenaco. Desde esta fecha pre-

sentaba un cuadro de esplenomegalia y bicitopenia (anemia y leucopenia) asociado a un adelgazamiento y dolor abdominal en vacío izquierdo que a pesar de los estudios realizados no pudo ser encuadrado dentro de una entidad nosológica concreta. A comienzos de 1997 sufrió una neumonía extrahospitalaria, detectándose un agravamiento de su bicitopenia, observándose en el brazo derecho un tumor que la paciente decía tener «en los últimos meses» y que no se había detectado hasta entonces. La morfología era ovalada con un diámetro aproximado de 2-1 cm, de coloración violácea, su consistencia era elástica y no se encontraba adherido a planos profundos (fig. 1). Con estos datos se volvió a reevaluar a la paciente, detectando en un aspirado de médula ósea un LNH de inmunofenotipo B. Sobre la lesión cutánea se realizaron estudios de inmunohistoquímica con positividad para citoqueratinas, neurofilamentos y cromogranina que corroboraron el diagnóstico de CCM.

Caso 2

Se trata de un hombre de 87 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con nifedipino, carcinoma espinocelular de frente y adenocarcinoma de próstata, que entre los años 1996 y 1998 presentó cuatro lesiones diagnosticadas como

Correspondencia:

Fernando Valdés. Cátedra de Dermatología. Facultad de Medicina. C./ San Francisco, s/n. 15782 Santiago de Compostela. Correo electrónico: Fernando.Valdes.Tascon@sergas.es

Aceptado el 6 de diciembre de 2001.



Fig. 1.—Caso 1. Tumor en brazo derecho que resultó ser un carcinoma de células de Merkel.

LNH de tipo B en brazo, antebrazo, axila y párpado que fueron tratados quirúrgicamente sin objetivarse datos de recidiva durante su posterior seguimiento. En 1998 presentó en su nalga derecha un tumor redondeado de 3 cm de diámetro de bordes bien definidos y coloración eritematosa. Las tinciones con hematoxilina-eosina mostraban células pequeñas indiferenciadas agrupadas en láminas y trabéculas con frecuentes mitosis y núcleos hiper cromáticos (fig. 2). Los estudios inmunohistoquímicos con cromogranina, sinaptofisina y citoqueratinas fueron positivos para CCM.

DISCUSIÓN

El CCM fue descrito por Toker en 1972¹. Inicialmente denominado carcinoma trabecular ha recibido otros términos como son los de carcinoma de células pequeñas, carcinoma indiferenciado primario de la piel o carcinoma neuroendocrino de la piel².

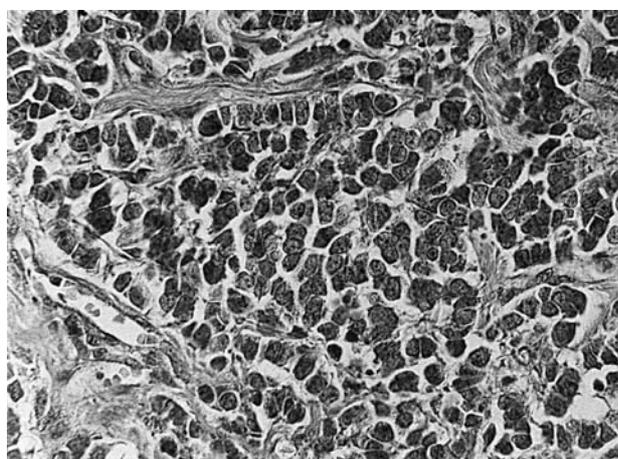


Fig. 2.—Caso 2. Células del tumor de Merkel.

Dos hechos muy importantes que hay que resaltar son el diagnóstico diferencial que plantean desde el punto de vista histológico y la asociación con inmunosupresión.

Para establecer el diagnóstico diferencial histológico de estas neoplasias es imprescindible conocer brevemente las características microscópicas de las mismas. Existen abundantes trabajos que recogen ampliamente este tema³⁻⁶. Están constituidas por células tumorales pequeñas y uniformes con numerosas mitosis localizadas en dermis. A nivel ultraestructural se observan gránulos neurosecretorios citoplasmáticos y filamentos intermedios citoplasmáticos perinucleares. En los estudios de inmunohistoquímica se detecta la presencia, en la mayor parte de los casos, de enolasa neuroespecífica y en menor proporción de filamentos intermedios de citoqueratina, cromogranina y neurofilamentos. La doble positividad en la inmunohistoquímica a marcadores epiteliales (citoqueratinas) y neuroendocrinos (enolasa neuroespecífica, neurofilamentos y cromogranina) establece, junto al aspecto morfológico de las células, el diagnóstico de CCM⁷. También se sugiere por parte de algunos autores confirmar el diagnóstico con microscopía electrónica siempre y cuando sea posible¹, aunque otros opinan que con la realización de estudios inmunohistoquímicos no es necesario⁸. Dentro de lo que constituye el auténtico diagnóstico diferencial, ante todo hay que recordar que éste puede ser muy variado. A continuación exponemos algunas de las neoplasias que habría que tener en cuenta siempre que barajemos la hipótesis diagnóstica de un CCM. El carcinoma espinocelular presenta nidos de células atípicas conectados con la epidermis; en el melanoma hallamos melanosomas en el interior de las células y se detecta componente juntural. El carcinoma *oat cell* presenta células pequeñas de núcleo oval y agregados de cromatina; el neuroblastoma presenta células de núcleo pequeño y citoplasma mal definido con microtúbulos y gránulos electrondensos en el interior de las dendritas; el linfoma cutáneo primario de la piel se caracteriza por la presencia de células linfoides de tamaño variable. En este último caso el diagnóstico de este tipo de tumores puede ser muy difícil incluso con el apoyo de estudios de microscopía electrónica. Mediante la inmunohistoquímica las tinciones son negativas para citoqueratinas y positivas para antígenos leucocitarios en los linfomas. La realización de estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha sido sugerida por algunos autores en casos de linfomas «poco usuales»⁹.

Otro aspecto a destacar es la asociación de inmunosupresión y CCM. Se ha aceptado que la inmunosupresión favorece el desarrollo del CCM: a) bien en forma de medicamentos administrados por otras enfermedades concomitantes, como puede ser en nuestro caso 1 el uso de metotrexato y prednisona debido a una artritis seronegativa; b) la localización de las lesiones en zonas

fotoexpuestas donde incidiría con más intensidad la radiación ultravioleta, como en el brazo de nuestra paciente, o c) la presencia de otras enfermedades de por sí inmunosupresoras como son los cánceres hematológicos tal como sucede en los dos casos presentados. En este sentido probablemente toda la sintomatología que arrastraba desde hacía varios años la paciente del caso 1 (bicitopenia, esplenomegalia, adelgazamiento) era la antesala del linfoma no Hodgkin que posteriormente presentó. Hay que resaltar que todos los estudios realizados fueron repetidamente negativos hasta la aparición de la lesión cutánea de CCM que permitió, al reevaluarse el caso, el diagnóstico de dicho linfoma. La inmunosupresión como factor favorecedor en la aparición de estas neoplasias puede desempeñar un papel muy importante puesto que se ha visto una mayor incidencia de las mismas en pacientes con procesos hematológicos malignos como las leucemias¹⁰; además el 30% de los pacientes con CCM tienen antecedentes de otros procesos malignos¹¹.

Nuestros dos pacientes diagnosticados de CCM presentaban previamente un LNH. La asociación de CCM y LNH es un hecho muy poco frecuente. Tan sólo existe un caso publicado en toda la literatura consultada (*Medline* 1966-2001). Se trataba de un hombre de 58 años de edad al que le fue extirpado en 1996 un CCM en dorso nasal sufriendo desde 1989 un LNH de tipo B por el que recibió varios ciclos de tratamiento quimioterápico y radioterápico¹². Por tanto, dado lo excepcional de tal asociación creemos interesante la divulgación de estos dos nuevos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972;105:107-10.
2. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, Franzini D, Harris B, Copeland EM. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: its natural history, diagnosis and treatment. *Ann Surg* 1988;207:201-7.
3. Rodríguez A, Amerigo J, González Campora R, Galera H, Rodríguez F. Carcinoma trabecular de la piel (tumor de las células de Merkel). Estudio clinicopatológico, histoquímico y ultraestructural de dos casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 1983;74:33-8.
4. Urdiales M, Martos S, Cueva C, Burkhardt MP, Aneiros J. Carcinoma trabecular de la piel. Estudio inmunohistoquímico. *Actas Dermosifiliogr* 1987;78:313-6.
5. Brufao C, Hernández A, García SP, Vicente V. Tumor de células de Merkel: estudio clínico-patológico y ultraestructural. *Actas Dermosifiliogr* 1987;78:93-122.
6. Díaz JM, Fresno MF, Floriano P, Díaz C, Herrero-Zapatero A. Carcinoma neuroendocrino primario de la piel (carcinoma de células de Merkel). Estudio inmunohistoquímico. *Actas Dermosifiliogr* 1993;84:599-603.
7. Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope* 1992;102:244-9.
8. Wilder RB, Harari PM, Graham AR, Shimm DS, Cassady JR. Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1991;68:1004-8.
9. Miettinen M, Lasota J. Cutaneous lymphoma-simulating Merkel cell carcinoma- molecular genetic demonstration of a clonal disease with divergent immunophenotypes. *Mod Pathol* 1995;8:769-74.
10. Silva E, Mackay B. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinomas of the skin: an ultrastructural study of nine cases. *Ultrastruct Pathol* 1981;2:1-9.
11. Thewes M, Engst R, Ring J. Immunohistochemical detection of cathepsins in Merkel cell carcinomas. *Acta Derm Venereol* 1997;77:328-9.
12. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:755-67.