

## Carcinoma de células de Merkel. Presentación de seis casos

Ricardo Ruiz<sup>a</sup>, José Blasco<sup>a</sup>, Julio Merino<sup>b</sup>, Juan Linares<sup>b</sup> y Ramón Naranjo<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Dermatología y <sup>b</sup>Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España.

**Resumen.**—El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia cutánea primaria de comportamiento biológico agresivo que se localiza sobre todo en cabeza y cuello de personas de edad avanzada. Generalmente se presenta como enfermedad cutánea localizada, aunque, en determinadas ocasiones, existe evidencia de enfermedad linfática regional o bien, la existencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico inicial. Se realiza un análisis retrospectivo de los 6 casos diagnosticados de carcinoma de células de Merkel en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada en el período comprendido entre 1997-2001.

**Palabras clave:** carcinoma de células de Merkel, tratamiento, factores pronóstico.

Ruiz R, Blasco J, Merino J, Linares J, Naranjo R. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de seis casos. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(5):300-4.

### MERKEL CELL CARCINOMA. A CASES SERIES OF FIVE PATIENTS

**Abstract.**—Merkel cell carcinoma is a biologically aggressive primary cutaneous neoplasm that is especially localized to the head and neck in persons of advanced age. It generally presents as a localized skin disease, although on certain occasions, there is evidence of regional lymphatic disease or distant metastasis at the time of the initial diagnosis. We performed a retrospective analysis of the six Merkel cell carcinoma cases diagnosed at the Hospital Clínico San Cecilio in Granada during the period from 1997-2001.

**Key words:** Merkel cell carcinoma, treatment, prognosis factors.

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel es una rara neoplasia cutánea primaria y agresiva que se caracteriza por exhibir diferenciación neuroendocrina. Desde el punto de vista fisiopatológico su histogénesis es controvertida, ya que puede derivar de las células de Merkel epidérmicas, su equivalente dérmico, las células derivadas del sistema APUD y células madre pluripotenciales epidérmicas. Existen anomalías citogenéticas entre el 30 y el 47 % de los casos; la más frecuente es la pérdida de heterocigosidad debida a translocaciones y deleciones en el cromosoma 1. También se han descrito alteraciones en los cromosomas 3, 11, 13, 18, 22 y X. Es una neoplasia de baja incidencia (menos del 1 % de las neoplasias cutáneas diagnosticadas en Estados Unidos) y con tasas de supervivencia no superiores al 60 % a los 2 años del diagnóstico. Normalmente se localiza en cabeza y extremidades de pacientes de raza blanca entre la séptima y octava décadas de la vida<sup>1</sup>.

### MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico San Cecilio en el

período 1997-2001. Las variables estudiadas incluyeron: edad, sexo, localización, tiempo de evolución, tamaño inicial, estadio en el momento del diagnóstico, tratamiento inicial, metástasis cutáneas y a distancia y estado actual del paciente.

### RESULTADOS

Seis pacientes fueron diagnosticados de carcinoma de células de Merkel en el período comprendido entre 1997 y 2001 en el servicio de dermatología de nuestro hospital. En ninguno de los pacientes el diagnóstico clínico inicial fue carcinoma de células de Merkel. Se consideraron los siguientes diagnósticos: carcinoma basocelular (2), carcinoma espinocelular (2) y linfoma cutáneo (2). En todos los casos el diagnóstico se estableció por el examen histológico. Una vez realizado el diagnóstico, en todos los pacientes se efectuó un estudio de extensión que incluyó: hemograma, bioquímica general, sedimento urinario elemental, ecografía hepática, radiografía de tórax, resonancia magnética (RM) cerebral y tomografía computarizada (TC) toracoabdominal, para poder determinar correctamente el estadio del carcinoma.

Cinco pacientes eran mujeres y uno era varón. El rango de edad de los pacientes estudiados estaba comprendido entre 62 y 81 años (media 71 años). En tres casos las lesiones se situaron en miembros inferiores (fig. 1) y en otros tres en cara (labio superior y mejilla). En el momento de consulta todos

Correspondencia:  
Ricardo Ruiz. Dr. López Font, 10, 5.º A4. 18004 Granada. España.  
Correo electrónico: ismenios@hotmail.com

Aceptado el 6 de febrero de 2003.

ellos presentaban un diámetro mayor superior a 0,75 cm. Cinco pacientes fueron incluidos en estadio IV y tan sólo en uno consideró que el proceso se encontraba en estadio III, puesto que fue el único que no presentó metástasis viscerales en el momento inicial de diagnóstico (paciente 4). El tiempo de evolución osciló entre 7 y 15 meses (media 11,2 meses).

En todos los pacientes el primer tratamiento planteado fue cirugía escisional con 2 centímetros de margen, con resolución quirúrgica apropiada a la localización anatómica donde asentaba el tumor primario. El tratamiento complementario fue pautado por el Servicio de Oncología de nuestro hospital y en 2 casos se optó por combinación de quimioterapia y radioterapia (cisplatino + etopósido con radioterapia en campo único 50 Gy). En un paciente se decidió administrar tan sólo radioterapia y en los dos restantes, por su estado general, no se administró ningún tratamiento oncológico complementario.

Todos los pacientes desarrollaron recidiva local de la enfermedad, pero en ninguno de ellos se volvió a plantear la cirugía por su estado general. En 5 pacientes existían metástasis viscerales en el momento inicial de diagnóstico y el paciente que inicialmente no las presentó, las desarrolló posteriormente en pulmón, siendo esta localización la que con más frecuencia fue diana de los émbolos metastásicos del tumor primitivo. El tiempo medio de supervivencia osciló entre 4 y 8 meses (media: 6 meses). Todos los datos comentados aparecen resumidos en la tabla 1.



Fig. 1.—Carcinoma de células de Merkel situado en cara anterior de pierna (diagnóstico inicial: carcinoma espinocelular).

**TABLA 1.** CARACTERÍSTICAS CLINICOTERAPÉUTICAS DE LOS CARCINOMAS DE CÉLULAS DE MERKEL DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE GRANADA ENTRE 1997-2001

<i>N.º de paciente</i>	<i>Sexo/Edad (años)</i>	<i>Tamaño/Localización de evolución</i>	<i>Estadio inicial/tiempo</i>	<i>Tratamiento inicial</i>
1/1998	Hombre/62 años	1,5 × 1 cm/labio superior	IV 12 meses	Cirugía escisional
2/1999	Mujer/78 años	1,5 × 1,2 cm/pierna izquierda	IV 15 meses	Cirugía escisional
3/1999	Mujer/70 años	1,7 × 1,2 cm/pierna izquierda	IV 13 meses	Cirugía escisional
4/1999	Mujer/70 años	0,75 × 0,5 cm/mejilla	III 7 meses	Cirugía escisional
5/2000	Mujer/67 años	1 × 1 cm/mejilla	IV 11 meses	Cirugía escisional
6/2001	Mujer/81 años	4 × 3 cm/pierna derecha	IV 9 meses	Cirugía escisional

<i>N.º de paciente</i>	<i>Tratamientos complementarios</i>	<i>Metástasis a distancia</i>	<i>Tiempo de supervivencia (meses)</i>
1	QT (CDDR) + VP-16 RT Campo único Fot Co 60- 50 Gy	Sí/Metástasis hepáticas y óseas	4
2	RT Campo único Fot Co 60- 50 Gy	Sí/Metástasis pulmonares	8
3	Ninguno	Sí/Metástasis pulmonares	6
4	QT (CDDR) + VP-16 RT Campo único Fot Co 60- 50 Gy	No (en el momento del diagnóstico)	7
5	Ninguno	Sí/Metástasis hepáticas	6
6	Ninguno	Sí/Metástasis cerebrales	5

**TABLA 2. ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL**

Estadio 0	Tis	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio III	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	Cualquier T	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M <sub>1</sub>

TX: No puede determinarse el tumor primario.

T<sub>0</sub>: No hay evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma *in situ*.

T<sub>1</sub>: Tumor ≤ 2 cm.

T<sub>2</sub>: Tumor de tamaño comprendido entre 2 y 5 cm.

T<sub>3</sub>: Tumor de más de 5 cm de diámetro mayor.

T<sub>4</sub>: Tumor que invade estructuras extradérmicas: Cartílago, esqueleto, hueso...

NX: No puede determinarse la afectación ganglionar.

N<sub>0</sub>: No existe afectación ganglionar regional.

N<sub>1</sub>: Afectación ganglionar regional.

MX: No pueden determinarse metástasis a distancia.

M<sub>0</sub>: No existen metástasis a distancia.

M<sub>1</sub>: Presencia de metástasis a distancia.

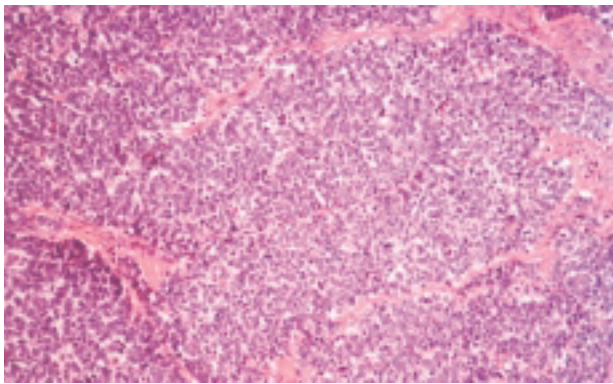


Fig. 2.—Patrón histológico del carcinoma de células de Merkel.

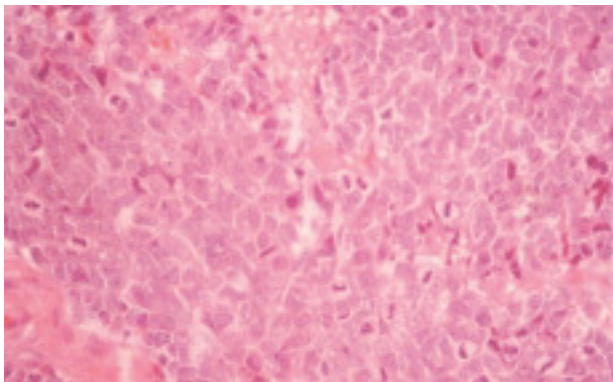


Fig. 3.—Patrón histológico del carcinoma de células de Merkel (HE, ×200).

La estadificación de este tipo de tumor se establece según los criterios establecidos por el Comité Americano para el estudio del Cáncer de Piel, que

los clasifica en virtud del tamaño del tumor primario (T), afectación linfática regional (N) y metástasis a distancia (M) según se recoge en la tabla 2.

## ESTUDIO HISTOLÓGICO

El estudio macroscópico de todos los casos reveló lesiones nodulares bien circunscritas de un tamaño medio de 1,5 por 1,1 cm de dimensiones máximas y coloración blanquecina, dos de ellas ulceradas.

Histológicamente mostraron una disposición dérmica en sábanas o racimos que afectaba a epidermis, en algunos casos. Se registraron 2 casos de invasión linfática. En la mayoría de los casos el tumor estaba formado por pequeñas células basófilas con núcleo redondo y vesicular con cromatina dispersa y nucléolos pequeños periféricos junto con escaso citoplasma (figs. 2 y 3). Las figuras mitóticas fueron en todos los casos muy notables, acompañadas por fenómenos de apoptosis. El estroma presentaba proliferación vascular en forma de fino entramado capilar con endotelios reactivos. En uno de los casos (paciente 2), la histología presentó características peculiares con un patrón epitelioide fusocelular y disposición en trabéculas.

Tras la realización de técnicas de inmunohistoquímica, se observó positividad frente a queratinas de bajo peso molecular (citoqueratina 20) en el 66 % de los casos (fig. 4), con disposición característica de punteado perinuclear, así como una amplia positividad a los marcadores neuroendocrinos con el 100 % a la cromogranina (fig. 5) y el 82 % a la enolasa neuronal específica (fig. 6).

## DISCUSIÓN

El carcinoma de células de Merkel fue descrito por primera vez por Toker<sup>2</sup> en 1972, como una neoplasia de elevada agresividad que se origina a partir de las células de Merkel. Estas células se sitúan en la unión dermoepidérmica y funcionan como receptores neurotáctiles de origen epidérmico con características neuroendocrinas. Normalmente se localiza en áreas fotoexpuestas de personas de edad (cabeza, cuello y extremidades inferiores) y se ha descrito su presentación tras radiación, terapia inmunosupresora o en asociación con otros tumores<sup>3</sup>. Es una neoplasia con elevada tasa de recidiva local (26-50 %), afectación linfática regional (45-91 %) y metástasis a distancia (12-50 %), con una tasa de mortalidad elevada (35-47 %)<sup>4,5</sup>.

La exposición crónica a la radiación ultravioleta se propone como principal factor etiopatogénico para el desarrollo de este carcinoma, lo cual se sustenta en la mayor incidencia en pacientes de raza blanca y su

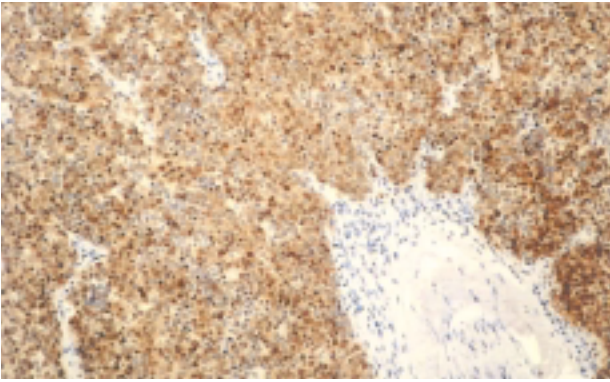


Fig. 4.—Tinción positiva para citoqueratina 20.

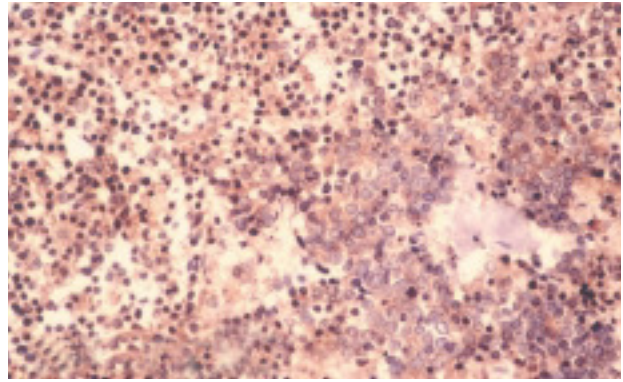


Fig. 5.—Tinción positiva para cromogranina A.

desarrollo en localizaciones fotoexpuestas. Walsh<sup>6</sup> redonda en esta idea y expone recientemente el elevado índice de asociación que presenta con el carcinoma espinocelular. Desde el punto de vista clínico, el carcinoma de células de Merkel se presenta como una lesión solitaria de carácter nodular, bien como una placa indurada, de extensión variable, que no sobrepasa los 2 cm de diámetro mayor, de coloración rojo-violácea, o bien discretamente eritematosa<sup>7</sup>. Es común que las lesiones primitivas presenten ulceración en su superficie. Sus características clínicas están bien definidas, pero puede presentar gran similitud macroscópica e histológica con otras lesiones, como el linfoma no hodgkiniano, el melanoma amelanótico, el carcinoma basocelular o el dermatofibrosarcoma *protuberans*. De hecho, en nuestra serie, ninguno de los diagnósticos clínicos iniciales era carcinoma de células de Merkel, tal y como se ha comentado previamente. La asociación con el carcinoma espinocelular y con el basocelular están bien documentadas, y pueden coexistir incluso en la misma lesión.

Las manifestaciones histológicas de los carcinomas neuroendocrinos son variables. La lesión se presenta con un patrón nodular o difuso, que histológicamente recuerda a un linfoma, o con un patrón fusocelular y de células que se disponen formando trabéculas y cordones<sup>8</sup>. Normalmente suele respetarse la epidermis y puede existir epidermotropismo con crecimiento pagetoide de células tumorales. El marcador neuroendocrino más constante es la expresión de enolasa neuronal específica. Se trata de células que tienen propiedad para expresar marcadores epiteliales (citoqueratina 7, 8, 18, 20) y neurales (neurofilamento L y polipéptido M). La citoqueratina 20<sup>9</sup> suele ser un buen marcador para diferenciar los carcinomas neuroendocrinos cutáneos y los tumores neuroendocrinos pulmonares metastásicos. Asimismo, pueden expresar sinaptofisina y cromogranina A. No suelen detectarse proteína S-100, proteína ácida fibrilar glial, actina no vimentina. El diagnóstico fiable se establece por la

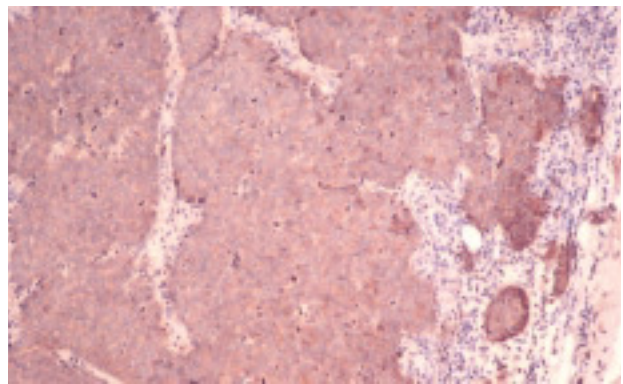


Fig. 6.—Tinción positiva para enolasa neuronal específica.

conjunción de la expresión de enolasa neuronal específica, cromogranina A y la coexpresión globular paranuclear de las citoqueratinas epiteliales simples y proteínas neurofilamentosas<sup>10</sup>.

La intervención quirúrgica constituye el tratamiento de elección del carcinoma de células de Merkel y, dado que se trata de una neoplasia con elevada tasa de recidiva local (en nuestra serie la desarrollaron todos los pacientes), el margen de exéresis quirúrgica debe ser amplio aunque no hemos encontrado en la literatura médica ningún documento de consenso que especifique los centímetros necesarios que deben regir el tratamiento quirúrgico inicial. Por otro lado, dado el comportamiento linfotropo de este tumor, el desarrollo de la biopsia selectiva del ganglio centinela en este tipo de pacientes adquiere cada día más consistencia<sup>11</sup>. El propósito de esta técnica es equivalente al desarrollado en otras neoplasias, como el melanoma maligno, y consiste en la determinación de micrometástasis tumorales en los ganglios linfáticos regionales que, por un lado, ayudará a la correcta estadificación del paciente y, por otro, a evitar la disección ganglionar innecesaria en aquellos casos donde la biopsia sea negativa.

**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS DE LOS CARCINOMAS DE CÉLULAS DE MERKEL**

Número	Mitosis	CK 20	ENS	CRO
1	++/+++	-	+	+
2	+ /+++	+	+	+
3	++/+++	+	-	+
4	++/+++	+	+	+
5	++/+++	-	+	+
6	+ /+++	+	+	+

CK 20: citoqueratina 20; ENS: enolasa neuronal específica; CRO: cromogramina A.

Medina-Franco et al<sup>12</sup> han realizado una revisión de 1.024 casos, analizando las diferentes opciones terapéuticas que pueden emplearse en este tumor. Queda claro que el principal factor pronóstico es el estadio inicial en el momento del diagnóstico, con una supervivencia media de 97 meses en pacientes en estadios I y II, a diferencia de los 15 meses estipulados para los pacientes en estadios III y IV. En nuestra serie, ningún paciente fue encuadrado en los estadios I y II. El tiempo medio de supervivencia fue de 6 meses, lo cual denota el comportamiento agresivo de este tumor y una demora importante a consultar con su especialista (media 11,2 meses). Estos autores, y otros consultados, afirman que la radioterapia reduce el riesgo de recidiva local, mientras que el papel terapéutico de la quimioterapia no está bien determinado, ya que en la actualidad no existe ningún régimen quimioterápico efectivo para el carcinoma de células de Merkel. No obstante, la mayoría de los autores coincide en que aquella debe reservarse para pacientes que no son candidatos a intervención quirúrgica o bien se encuentran en estadios muy avanzados de su enfermedad.

Kay y Arnold<sup>13</sup>, dado el carácter neuroendocrino del tumor, optaron por el tratamiento de éste con sandostatina, en casos en los que el paciente no era candidato a cirugía, previa aplicación de octreoscan (gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentetreótido). Todos los casos experimentaron mejoría de sus lesiones sin aumento de tamaño durante el tratamiento, lo cual puede abrir una posibilidad terapéutica interesante que debe considerarse en pacientes con un estadio inicial avanzado.

Por otra parte, no puede olvidarse que se han descrito casos de remisión completa espontánea, donde tanto el tumor como las metástasis linfáticas regionales regresaban en un período no superior a 3 meses. Connelly et al<sup>14</sup> sugieren que los mecanismos inmunológicos del huésped fueron determinantes en el proceso y que, de manera análoga al melanoma, la terapia inmunológica debe tenerse en cuenta en un futuro no muy lejano.

En conclusión, se presenta una serie de 6 casos de carcinoma de células de Merkel, en estadios

avanzados, con infausto pronóstico, cuyas características básicas coinciden con las series previamente publicadas, si bien añadimos que, lógicamente, el tiempo de evolución de la lesión (y por ende la mayor o menor rapidez en consultar) resulta fundamental de cara al tratamiento y pronóstico de éstos (tabla 3).

## BIBLIOGRAFÍA

- Smith PD, Patterson JW. Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2001;115:68-78.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972;105:107-10.
- Baron JM, Sánchez C, Garcia P. Carcinoma de células de Merkel. *Rev Clin Esp* 2001;4:223-33.
- Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, Shiu M, Cheng E. Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin: Treatment of primary, recurrent and metastatic disease. *Cancer* 1986; 57:178-82.
- Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG III, Franzini D, Harris B, Copleand EM III. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. *Ann Surg* 1988;207:201-7.
- Walsh NM. Primary neuroendocrine (Merkel Cell) carcinoma of the skin: Morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol* 2001;32:680-9.
- Coit DG. Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2001;8: 99-102.
- Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Massullo V, Humberson C. Merkel cell carcinoma. Review of 22 cases with surgical, pathology, and therapeutic considerations. *Cancer* 2000;88:1842-51.
- Collins BT. Value of cytokeratin 20 stain in Merkel-cell carcinoma [carta]. *Diagn Cytopathol* 1998;19:472.
- Smith PD, Patterson JW. Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin). *Am J Clin Pathol* 2001; 115:68-78.
- Wasseberg N, Schachter J, Fenig E, Feinmesser M, Gutman H. Applicability of the sentinel node technique to Merkel Cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2000;26:138-41.
- Medina Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: Cases series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:204-8.
- Kay R, Arnold W. Somatostatin receptor scintigraphy and therapy of neuroendocrine (APUD) tumors of the head and neck. *Acta Otolaryngol* 1996;116:345-9.
- Connelly TJ, Cribier B, Brown TJ, Yanguas I. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: A review of the 10 reported cases. *Dermatol Surg* 2000;26:853-6.