

# Carcinoma de células de Merkel. Estudio de cinco casos

Josep Bertó<sup>a</sup>, Asunción Cuenca<sup>a</sup>, Beatriz Díaz-Martínez<sup>a</sup>, María L. Peña<sup>a</sup>, Pedro Ruiz-Fernández<sup>b</sup> y Francisco Sánchez de Paz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

**Resumen.**—El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un raro tumor maligno cutáneo de origen neuroendocrino, de mal pronóstico y evolución rápida. Suele tratarse de un nódulo eritematoso localizado en la cara y se asocia a otras neoplasias cutáneas. Su histología muestra en la dermis una gran masa de células pequeñas con núcleos ovalados de cromatina polvorienta, que son positivas para enolasa neuroespecífica, cromogranina, sinaptofisina y citoqueratinas AE1/AE3.

Se presentan 5 pacientes (3 varones y 2 mujeres de entre 58 y 89 años) visitados en nuestro hospital en los últimos 3 años por CCM. Se siguió su tratamiento y evolución, mostrando muchos de los aspectos reseñados.

El CCM se debe tener presente en el diagnóstico diferencial, puesto que una detección precoz, junto con un tratamiento agresivo, aumenta de forma notable la supervivencia de los pacientes. Su elevado grado de recidivas condiciona un seguimiento estrecho del enfermo. Sería conveniente realizar un protocolo de actuación para su mejor manejo.

**Palabras clave:** carcinoma de células de Merkel, diagnóstico diferencial, seguimiento.

## MERKEL CELL CARCINOMA. STUDY OF FIVE CASES

**Abstract.**—Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare malignant skin tumor of neuroendocrine origin with a poor prognosis and rapid progression. It is usually an erythematous nodule on the face, and is associated with other skin neoplasms. Its histology shows a large mass of small cells containing oval nuclei with powdery chromatin in the dermis. These cells are positive for neurospecific enolase, chromogranin, synaptophysin and cytokeratins AE1/AE3.

We present five patients (3 males and 2 females, aged 58 to 89 years) seen at our hospital in the last three years for MCC. Their treatment and evolution were tracked, and many of the aspects indicated were seen.

MCC must be kept in mind in the differential diagnosis, as early detection along with aggressive treatment significantly improve the patients' survival rate. Close follow up is necessary because of the high recurrence rates. The development of a response protocol in order to better manage this disease would be desirable.

**Key words:** Merkel cell carcinoma, differential diagnosis, follow up.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) fue descrito por Toker<sup>1</sup> en 1972 como un carcinoma trabecular de la piel. Posteriormente ha recibido múltiples nombres, entre otros, merkeloma y carcinoma neuroendocrino cutáneo, este último por tener rasgos histológicos, ultraestructurales e inmunohistoquímicos similares a los tumores derivados del sistema APUD (*amine and precursor uptake and decarboxilation*)<sup>2</sup>. El CCM es un tumor cutáneo poco frecuente, que se observa con mayor incidencia en individuos de raza blanca, mayores de 60 años, asociado a otras neoplasias cutáneas. La localización suele ser cabeza y cuello, principalmente periorbitaria<sup>3</sup>, y el pronóstico, muy grave<sup>4</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyen 5 pacientes que acudieron a nuestro hospital en los últimos 3 años por CCM. En todos ellos

se realizó estudio histológico e inmunohistoquímico. Se siguió su tratamiento y evolución.

## RESULTADOS

Las características clínicas y epidemiológicas se resumen en la tabla 1. Se trataba de 3 varones y 2 mujeres de entre 58 y 89 años de edad. Tres pacientes acudieron primeramente al servicio de dermatología; uno, a medicina interna, y otro, a cirugía general. Tres de ellos presentaban como antecedentes dermatológicos numerosas queratosis actínicas; uno, varios carcinomas basocelulares, y otro, enfermedad de Bowen y un carcinoma espinocelular de labio.

En 4 pacientes se observaba un nódulo indoloro, eritematoso, bien delimitado, de consistencia variable, cuyo tamaño oscilaba de 0,8 y 2 cm. Uno de estos 4 casos presentaba una lesión de aspecto brillante con telangiectasias (fig. 1). En el quinto se trataba de una placa eritematosa violácea de bordes mal definidos con nódulos subcutáneos de aspecto carnoso de 6 × 6 cm (fig. 2). Las localizaciones afectadas fueron mejilla (2 casos), labio superior (fig. 3), pierna y nalga. El tiempo de evolución fue de meses. Un paciente mostraba metástasis cutáneas. En el momento del diagnóstico, otro presentaba adenopatías submandi-

### Correspondencia:

Josep Bertó. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico San Carlos. Doctor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España. josepberto@yahoo.es

Recibido el 25 de agosto de 2004.

Aceptado el 12 de noviembre de 2004.

TABLA 1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y EVOLUTIVOS

Sexo/ edad	Antecedentes patológicos	Antecedentes cutáneos	Clínica de las lesiones (tiempo de evolución)	Localización	Pruebas complementarias	Tratamiento/ evolución
M/89	HTA Osteoporosis Hallux valgus Cataratas	QA	Nódulo 0,8 cm Blando Telangiectasias (7 meses)	Mejilla	Analítica: L 14.400 (N 58%)	Extirpación Reextirpación Revisiones trimestrales: Exploración física
V/87	Fibrilación auricular	QA, CEC Bowen	Nódulo 1 cm Duro (3 meses)	Pierna	Analítica: normal	Extirpación No acepta reextirpación
M/75	Colecistectomía Colangitis Artrosis	QA CBC	Placa mal definida 6 cm Nódulos carnosos Adenopatías (5 meses)	Mejilla Mandíbula	Analítica: L. 3.100 Plaquetas: 84.000 Radiografía de tórax: normal	Ningún tratamiento Ingreso para estudio Muerte
V/58	Hernia discal L5-S1	Psoriasis	Nódulo 2 cm Duro Adenopatía (1 año)	Nalgas	Analítica: colesterol 269 TC: nódulos hepáticos RM hepática: angiomas Ecografía inguinal: lesión sólida de 2,1 × 2,9 × 3,1 cm PAAF y linfadenectomía: metástasis de merkeloma	Extirpación Reextirpación con linfadenectomía. QT. RT Remisión completa Revisiones trimestrales: Exploración física Anal y TC
V/80	Carcinoma de recto Prostatismo Hernia inguinal		Nódulo 4 cm Consistencia media Áreas necrosadas (3 meses) Nódulo 0,8 cm (2 semanas después)	Labio superior Mentón	Analítica: 3.560.000 Htíes, Hb, 11; Hto, 33; FA, 924 Radiografía de tórax: normal Ecografía abdominal: nódulos hepáticos compatibles con metástasis	Ingreso para extirpación Muerte

M: mujer; V: varón; HTA: hipertensión arterial; QA: queratosis actínicas; L: leucocitos; N: neutrófilos; CEC: carcinoma espinocelular; CBC: carcinoma basocelular; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; Htíes: hematíes; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; FA: fosfatasa alcalina.



Fig. 1.—Nódulo eritematoso brillante con telangiectasias en la superficie.



Fig. 2.—Placa violácea de bordes mal definidos.

bulares y submaxilares mientras que, en el transcurso de la enfermedad, un tercero manifestó una afectación linfática inguinal, confirmada como metástasis de CCM tras practicársele linfadenectomía.

El estudio histopatológico reveló, en todos los casos, grandes masas de células pequeñas en dermis que, en ocasiones, formaban cordones. Dichas células presentaban citoplasma inaparente, con núcleos redon-

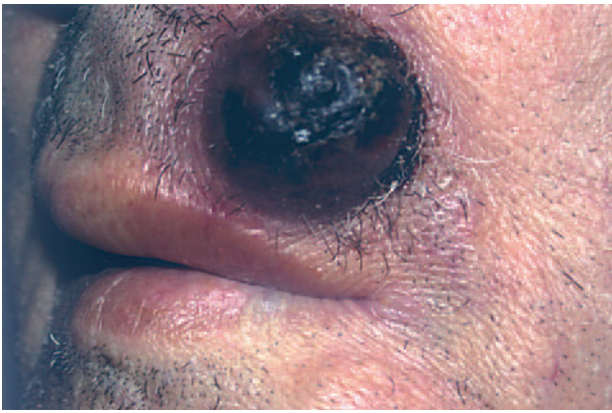


Fig. 3.—Nódulo violáceo con áreas necrosadas.

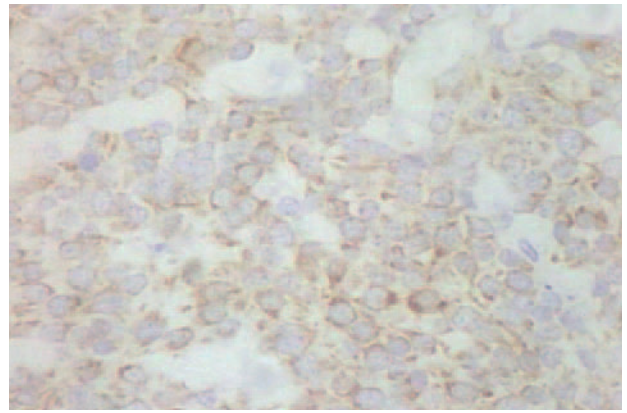


Fig. 6.—Citoqueratinas AE1/AE3. Motas perinucleares. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .)

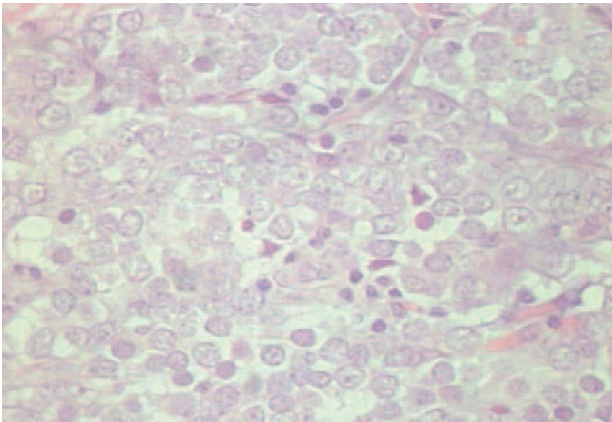


Fig. 4.—Células pequeñas de citoplasma inaparente y núcleo ovalado con cromatina dispersa. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .)

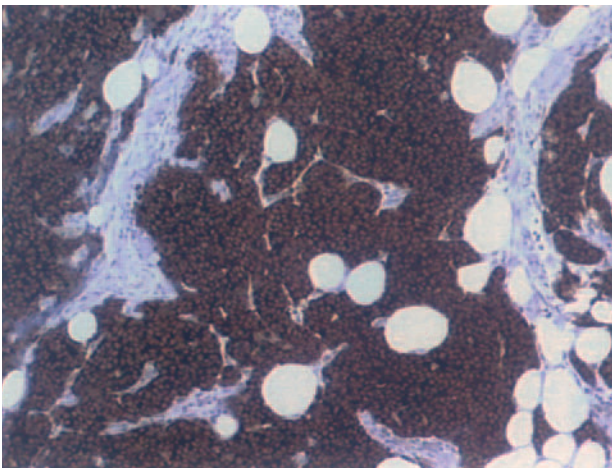


Fig. 5.—Enolasa neuroespecífica. Positividad citoplasmática difusa. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .)

deados u ovalados de cromatina pulverulenta, sin nucléolos (fig. 4). Las técnicas inmunohistoquímicas fueron positivas para enolasa neuroespecífica (fig. 5), cromogranina, sinaptofisina y citoqueratinas AE1/AE3

(fig. 6) y negativas para antígeno leucocitario común y S-100.

Los 4 pacientes con lesiones nodulares fueron tratados con cirugía. Dos de ellos presentaron recidivas que fueron posteriormente extirpadas. La otra paciente ingresó por disfagia secundaria a las adenopatías submaxilares. Cuando se le iba a realizar estudio de extensión, falleció debido a una neumonía por estafilococo dorado resistente a meticilina. Sólo un paciente recibió terapia adyuvante con quimioterapia (6 ciclos con carboplatino y etopósido durante 4 meses) y seguidamente radioterapia (50 G en 20 sesiones durante mes y medio en región pélvica).

## DISCUSIÓN

El CCM tiene una incidencia en Estados Unidos de 0,23 por 100.000<sup>5</sup>. Suele aparecer en la séptima u octava década de la vida en pacientes de raza blanca, sin haber un claro predominio de sexo<sup>6</sup>. Se ve preferentemente en cabeza y cuello (43%), un 20% del total en región periorbitaria<sup>3,4</sup>, aunque puede aparecer en extremidades (35%) y con menos frecuencia en nalgas (14%) y tronco (7%)<sup>7</sup>. Dado que aparece en zonas fotoexpuestas y que se asocia con otros procesos cutáneos relacionados con el daño actínico como queratosis actínicas, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular o enfermedad de Bowen, se piensa que en su etiología pudieran estar implicados los rayos ultravioleta<sup>3,6</sup>. También se ha descrito en inmunodeprimidos y recientemente se ha visto que puede estar asociado a otros tumores en un 25% de los pacientes, como de mama, ovarios y cabeza y cuello<sup>8</sup>.

La forma de presentación clínica se muestra como una tuberosidad indolora de 0,5 a 5 cm rosácea de aspecto brillante, con telangiectasias en superficie, que puede evolucionar a una placa violácea mal definida. El tumor evidencia un comportamiento rápido, ya que entre la mitad y dos terceras partes de los pacientes presentan adenopatías y altamente recidivante,

con una tasa del 33 % en el primer año<sup>10</sup>. La supervivencia a un año es del 88 %, a los 3 años, del 55 % y a los 5 años, del 30 %.

El diagnóstico definitivo viene determinado por la inmunohistoquímica. El tumor muestra afinidad por marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuroespecífica) y epiteliales (citoqueratinas 8, 18, 19 y 20). Estos últimos se disponen en forma de gruesas motas perinucleares típicas. En nuestros casos se utilizó un combinado de citoqueratinas de alto y bajo peso molecular (AE1/AE3). No se aprecia inmunotinción para antígeno leucocitario común, S-100, integrina o proteína gliofibrilar<sup>7</sup>.

La histogénesis del CCM es desconocida. Entre las posibles células primarias se encuentran la célula de Merkel epidérmica, por sus similitudes ultraestructurales e inmunohistoquímicas, un equivalente dérmico de la propia célula de Merkel, dado que el tumor infiltra sólo la dermis, una célula del sistema APUD procedente de la cresta neural o una célula madre epidérmica o anexial. La fuerte positividad a determinadas citoqueratinas y la existencia, en ocasiones, de zonas tumorales con diferente diferenciación apoyan esta última hipótesis<sup>7</sup>. El cambio citogenético más frecuente es la pérdida de heterozigosidad debida a traslocaciones y deleciones en el cromosoma 1. Se aprecian anomalías semejantes en tumores originados en la cresta neural como melanoma, neuroblastoma y feocromocitoma<sup>10</sup>.

Como factores de mal pronóstico se consideran un tamaño del tumor de más de 2 cm, sexo masculino, edad mayor de 60 años, existencia de afectación vascular, linfática o metástasis, presencia de otro tumor no cutáneo<sup>8</sup> y localización en tronco<sup>4,5</sup>. También se postuló que los tumores en cabeza y cuello presentaban peor pronóstico, quizás a causa de los márgenes menos amplios realizados con el fin de evitar defectos cosméticos<sup>4</sup>. Se ha sugerido que la expresión del CD44<sup>11</sup> y una estroma rica en laminina, colágeno tipo IV e integrinas<sup>12</sup> podrían correlacionarse con el riesgo de metástasis, mientras que la expresión del Bcl-2, p53<sup>13</sup> y c-myc<sup>14</sup> no se han relacionado con este hecho. Las neoplasias cutáneas asociadas no tienen mal pronóstico<sup>9</sup>.

En lo referente al tratamiento, no hay protocolos establecidos debido a la escasa incidencia del CCM. En la tabla 2 se muestran tratamientos propuestos por algunos autores<sup>15</sup> para los diferentes estadios. Nuestros pacientes fueron tratados con cirugía. Únicamente en el cuarto caso se recurrió a tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia. Respecto a la cirugía, existe controversia entre la cirugía de Mohs, ideal en procesos recidivantes<sup>16</sup>, y la extirpación con margen amplio de 2-3 cm, la más empleada. También está en discusión, al igual que en el melanoma, la utilidad del ganglio centinela<sup>17</sup>. La gammagrafía por octreótida no ha sido eficaz en la detección de metástasis<sup>18</sup>. La radioterapia previene recidivas locales y actúa sobre las adenopatías locorregionales<sup>3,5,6,17</sup>, por lo que se recomienda siempre irradiar la zona del tumor y las cade-

**TABLA 2. ESTADIO Y TRATAMIENTO**

Estadio	Tratamiento
I. Enfermedad localizada	Cirugía, radioterapia
II. Adenopatías regionales	Cirugía con linfadenectomía, radioterapia
III. Enfermedad diseminada	¿Quimioterapia?

nas de ganglios linfáticos sobre las que drene<sup>15</sup>. Se suelen seguir ciclos de 40-50 Gy en 20-25 sesiones durante unas 5 semanas. Mortier et al<sup>19</sup> trataron 9 pacientes en estadio I sólo con radioterapia. Las dosis fueron 60 Gy en 30 sesiones, abarcando la radioterapia zona del tumor, ganglios locales y otros campos. Sorprendentemente, no se apreció ninguna recidiva, por lo que la radioterapia demostró ser una técnica bastante eficaz. El CCM es un tumor quimiosensible, aunque no se ha comprobado que los quimioterápicos mejoren la supervivencia de los pacientes<sup>6</sup>. Se utilizan los mismos fármacos que en el carcinoma de células de avena (*oat-cell*) del pulmón, es decir, etopósido, carboplatino, adriamicina y ciclofosfamida, entre otros<sup>5</sup>.

Dado su alto grado de recidivas, cobra gran importancia el seguimiento del paciente. Como sucede con el tratamiento, no se dispone de protocolos reglados. Algunos autores aconsejan revisiones cada mes, los primeros 6 meses, cada 2 a 3 meses durante 2 años y posteriormente cada 6 meses. Se realizaría en cada visita exploración física, analítica y pruebas de extensión<sup>4</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol. 1972;105:107-10.
2. Gould VE. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: Hyperplasias, Dysplasias, and neoplasms. Lab Invest. 1985; 53:334.
3. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1993;29:143-54.
4. O'Connor WJ, Brodland D. Merkel cell carcinoma. Dermatol Surg. 1996;22:262-7.
5. Hohaus K, Köstler E, Schönlebe J, Klemm E, Wollina U. Merkel cell carcinoma. A retrospective analysis of 17 cases. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2003;17:20-4.
6. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment improves outcome for Merkel cell carcinoma. Am J Surg. 1997;174:688-93.
7. Skelton H, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton JP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: Analysis of clinical, histologic, and immunologic features of 132 cases with relation to survival. J Am Acad Dermatol. 1997;37:734-9.
8. Brenner B, Sulkes A, Rakowsky E, et al. Second neoplasms in patients with Merkel cell carcinoma. Cancer. 2001;9: 1358-62.
9. Bahadır S, Çobanoğlu Ü, Alpay K, Özorun Y, Parlat P, Aykanat D. Merkel cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2003;17:602-3.

10. Leonard JH, Williams G, Walters MK. Deletion mapping of the short arm of chromosome 1 in Merkel cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996;15:102-7.
11. Penneys NS, Shapiro S. CD44 expression in Merkel cell carcinoma may correlate with risk of metastasis. *J Cutan Pathol*. 1994;21:22-6.
12. Sames K, Schumacher U, Halata Z, et al. Lectin and proteoglycan histochemistry of Merkel cell carcinomas. *Exp Dermatol*. 2001; 10:100-6.
13. Kennedy MM, Blessing K, King G, Kerr KM. Expression of Bcl-2 and p53 in Merkel cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol*. 1996;18: 273-7.
14. Jemec C, Ghana J. Merkel cell carcinoma: survival and oncogenes markers. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2000;14: 400-4.
15. Longo MI, Ngheim P. Merkel cell carcinoma treatment with radiation. *Arch Dermatol*. 2003;139:1641.
16. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg*. 1997; 23:929-33.
17. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, Phillips PK, Randall KR, Nguyen TH. A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2002;28:113-7.
18. Durani BK, Klein A, Henze M, Haberkorn U, Hartschuh W. Somatostatin analogue scintigraphy in Merkel cell tumors. *Br J Dermatol*. 2003;148:1135-40.
19. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2003;139:1587-90.