

CARCINOMA NEUROENDOCRINO CUTÁNEO PRIMARIO CON DIFERENCIACIÓN DIVERGENTE

Juan José Ríos Martín*, Antonio Miguel García Escudero*, Alberto Hevia Vázquez*, Ricardo González Cámpora*

* Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla ESPAÑA

Resumen

El carcinoma neuroendocrino primario cutáneo (CNPC) (carcinoma de células de Merkel) es una neoplasia de pacientes de edad avanzada, generalmente localizada en las áreas expuestas al sol. Un tercio de los casos presenta recurrencias locales, en más del 75% metastatizan en ganglios linfáticos y en algo más del 30% existen metástasis a distancia. El estudio histológico de los casos habituales demuestra una proliferación (difusa, sólida o trabecular) de células redondeadas, uniformes y de pequeño tamaño. En raras ocasiones, se han descrito casos con diferenciación glandular, escamosa, melanocítica, muscular y otros con patrón de "fibroxantoma atípico" y de "linfoepitelioma".

Presentamos el caso de un varón de 74 años de edad, fumador importante, que consultó en el año 2000 por presentar dos lesiones cutáneas exofíticas en la región anterior del tórax, de rápido crecimiento en las semanas previas. El estudio histológico e inmunohistoquímico (positividad con citoqueratina 20, sinaptofisina y cromogranina B) demostró un CNPC. La peculiaridad del caso radica en la presencia de áreas glandulares y escamosas, dato que junto a la localización en el tórax de un paciente fumador, la impresión clínica de metástasis y la amplia invasión vascular linfática, plantea el diagnóstico diferencial con una metástasis cutánea de un carcinoma neuroendocrino de pulmón. 5 años después el paciente está vivo y libre de enfermedad.

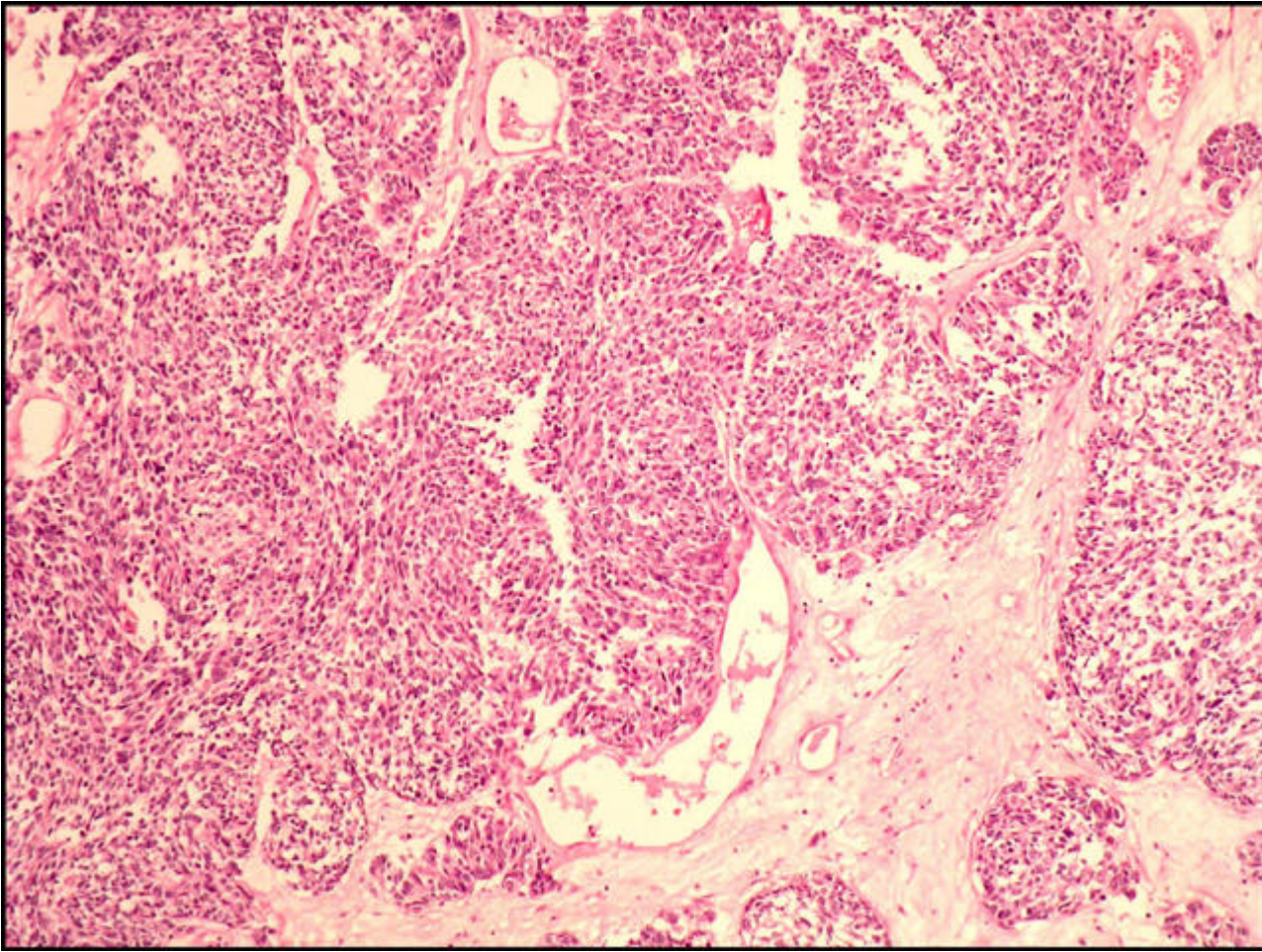
Presentación del caso

Historia clínica: paciente varón de 74 años de edad, fumador importante, que consultó en el año 2000 por presentar dos lesiones cutáneas exofíticas en la región anterior del tórax, de rápido crecimiento en las semanas previas (fig. 1). Los estudios de laboratorio y de imagen (Rx y TAC de tórax y abdomen) no revelaron alteraciones significativas. Las lesiones fueron extirpadas con la sospecha de metástasis cutánea de neoplasia sistémica. 5 años después el paciente está vivo y libre de enfermedad.

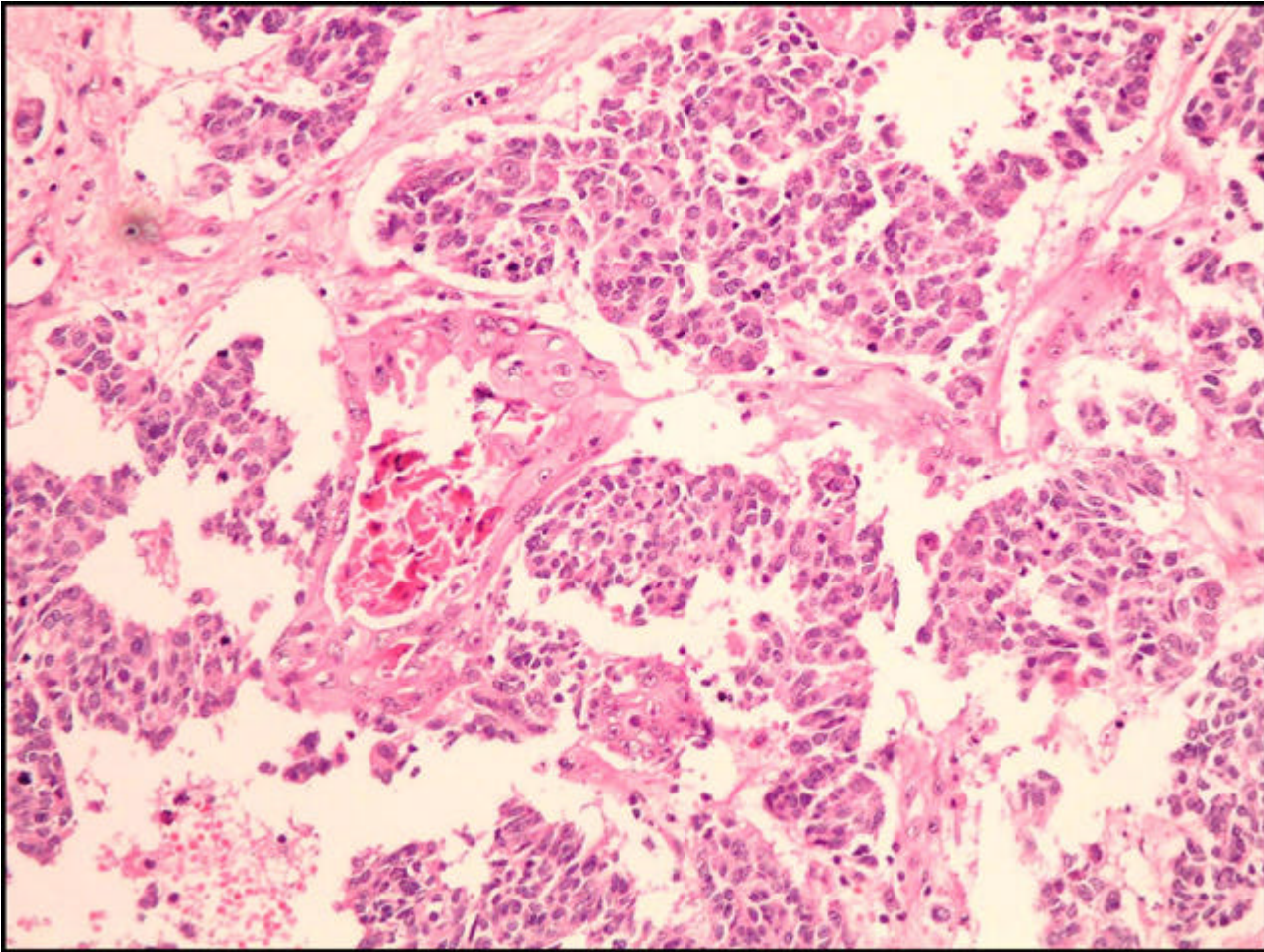
Descripción microscópica: el estudio histológico de ambas lesiones demuestra un carcinoma de células pequeñas que ulcera la epidermis, infiltra dermis e hipodermis e invade vasos linfáticos. La parte superficial de la neoplasia presenta un crecimiento difuso a expensas de células pequeñas y de tamaño intermedio (fig. 2). Además, se identifican focos de diferenciación escamosa (fig. 3) y áreas glandulares tapizadas por epitelio úbico mucosecretor (fig. 4 y 5), adoptando una morfología que simula un carcinoma mucoepidermoide (fig. 6). También se advierten zonas con patrón angiomatoide, con formación de lagos hemáticos revestidos por células neoplásicas de mayor tamaño.

El estudio inmunohistoquímico demostró positividad para citoqueratina 20 (fig. 7), con el característico patrón paranuclear en las células pequeñas-intermedias, AME, sinaptofisina (fig. 8) y cromogranina. Las áreas glandulares eran positivas para CEA (fig. 9). El factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1) fue negativo.

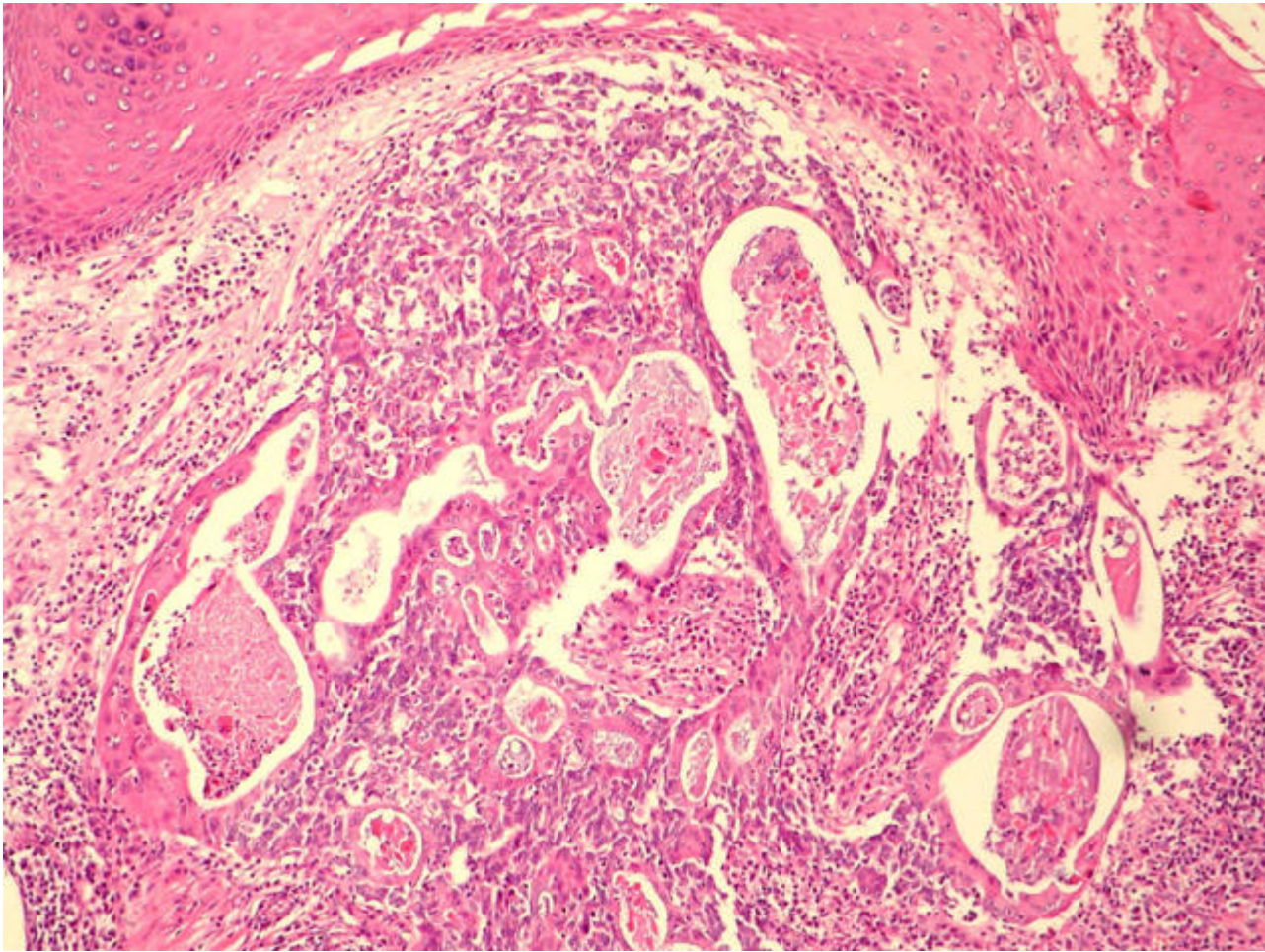




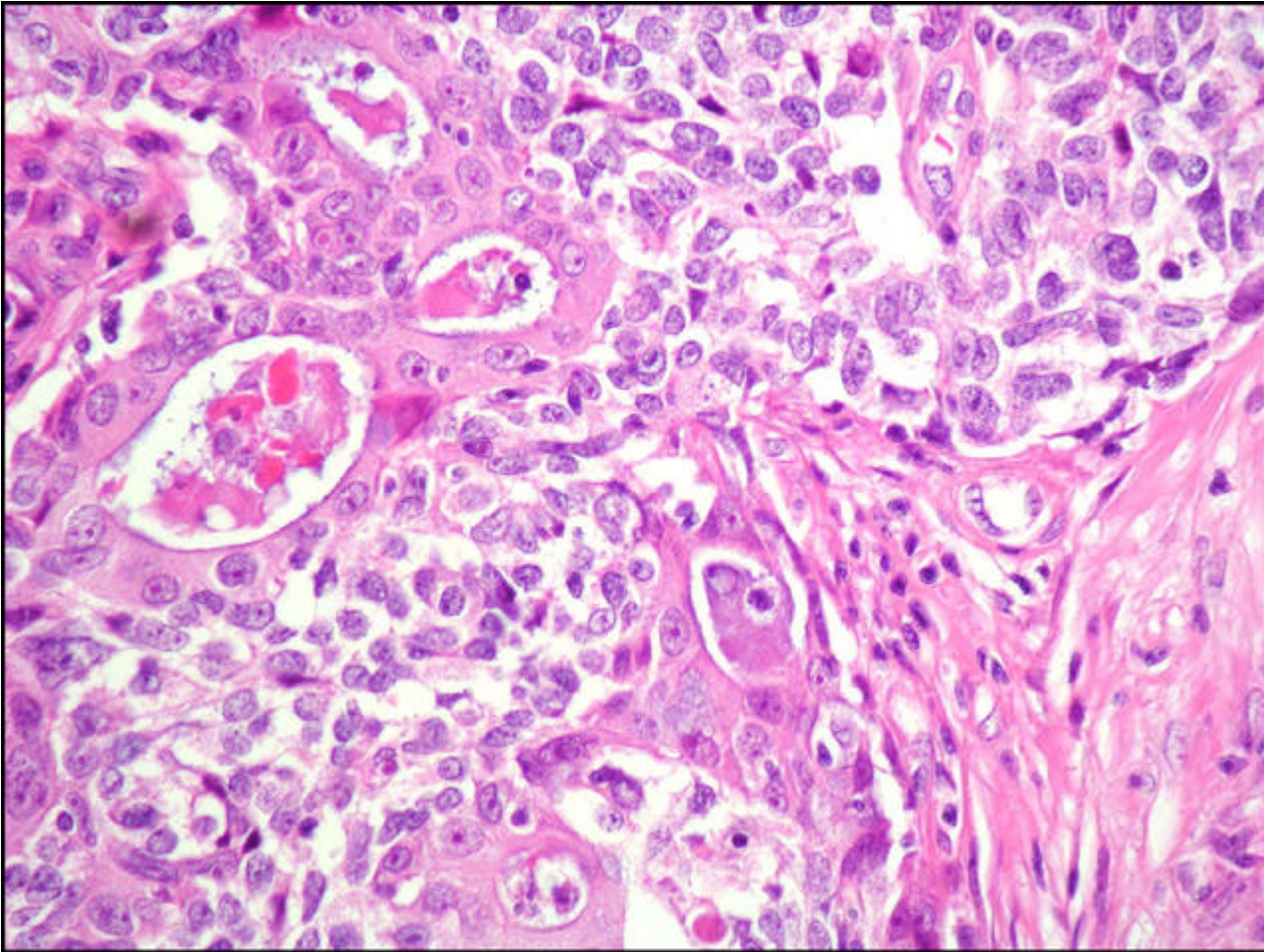
- Carcinoma de células pequeñas.



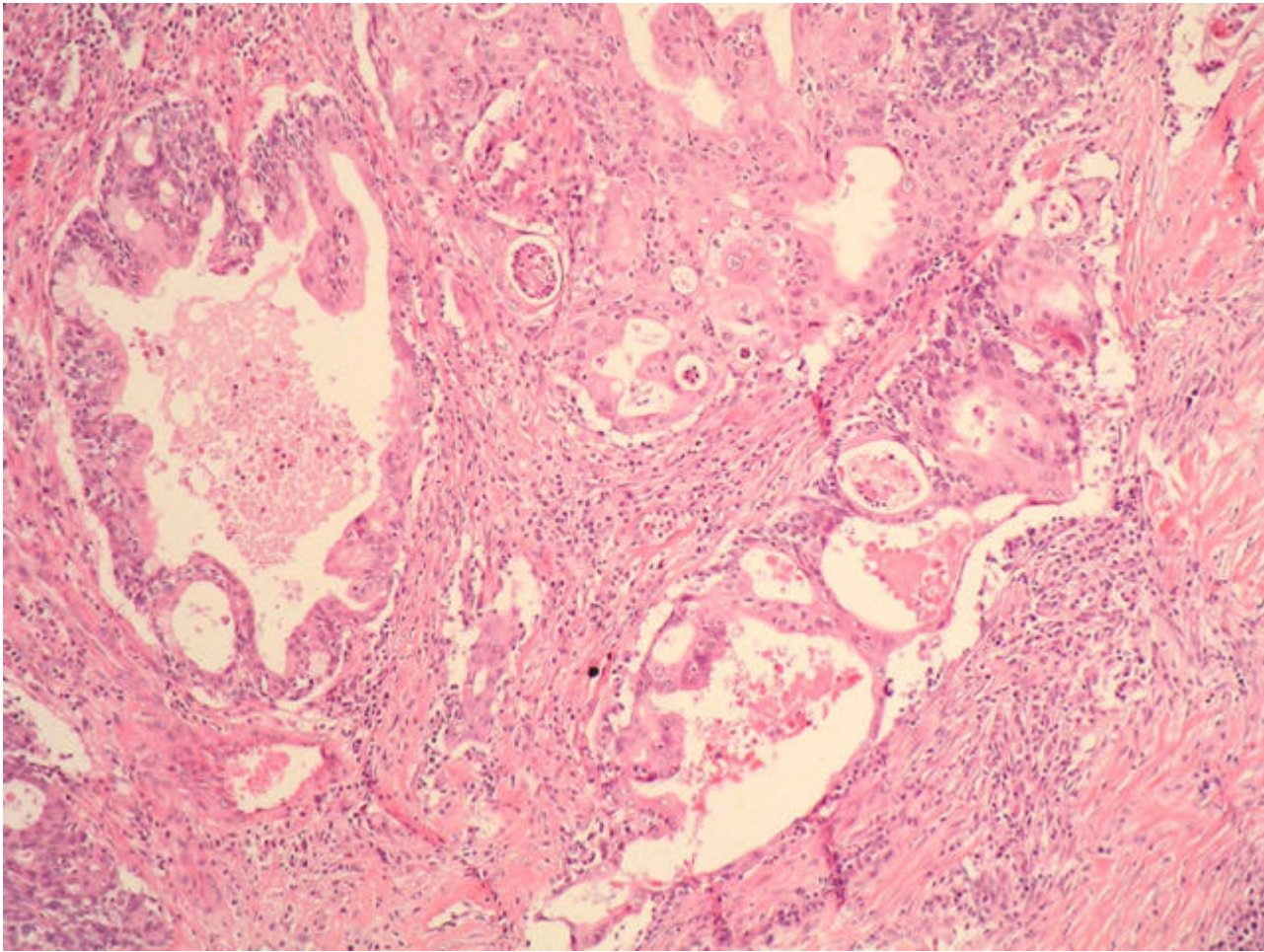
- Áreas de diferenciación escamosa



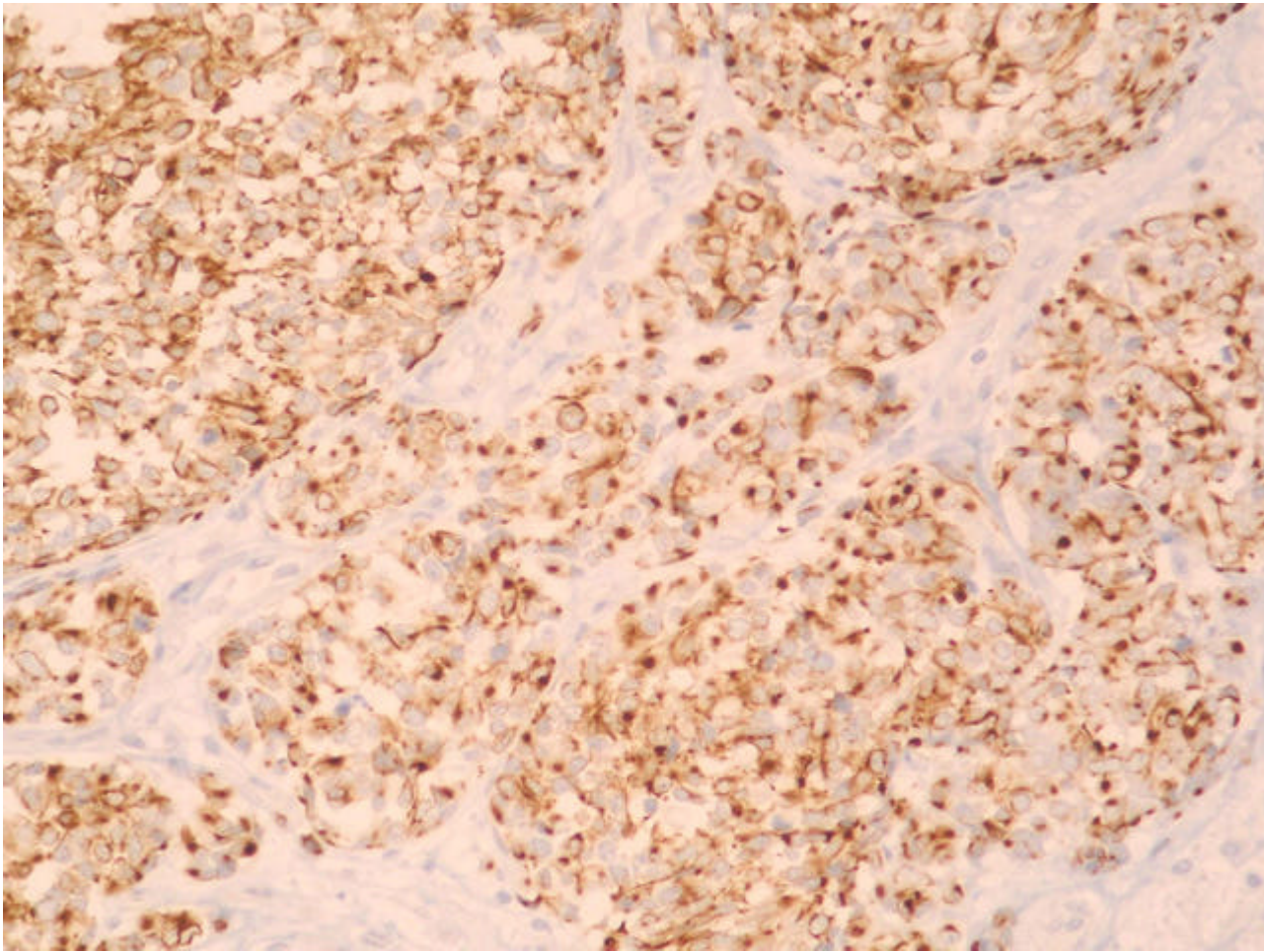
- Áreas de diferenciación glandular



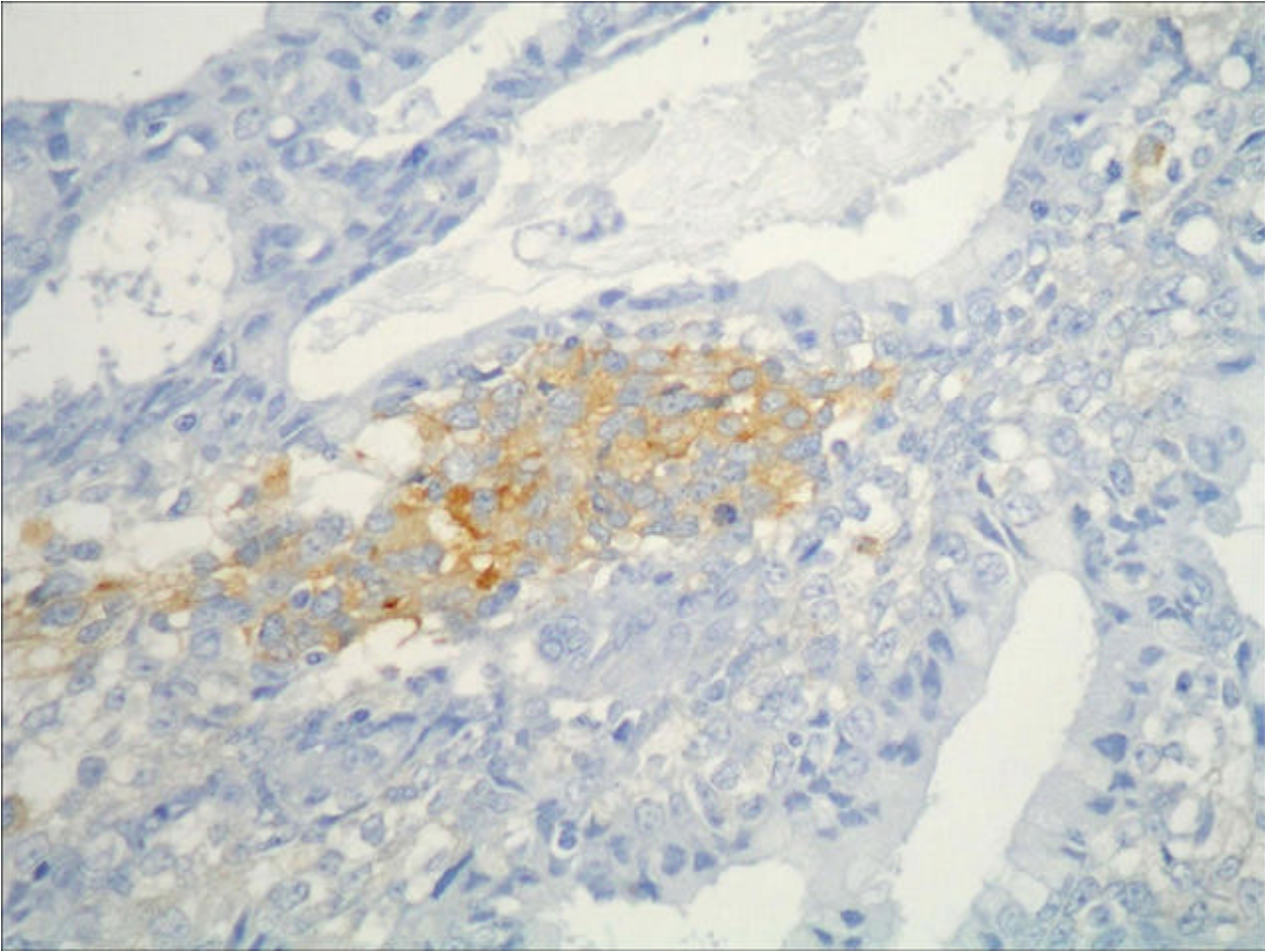
- Detalle de las áreas glandulares junto a grupos de células pequeñas



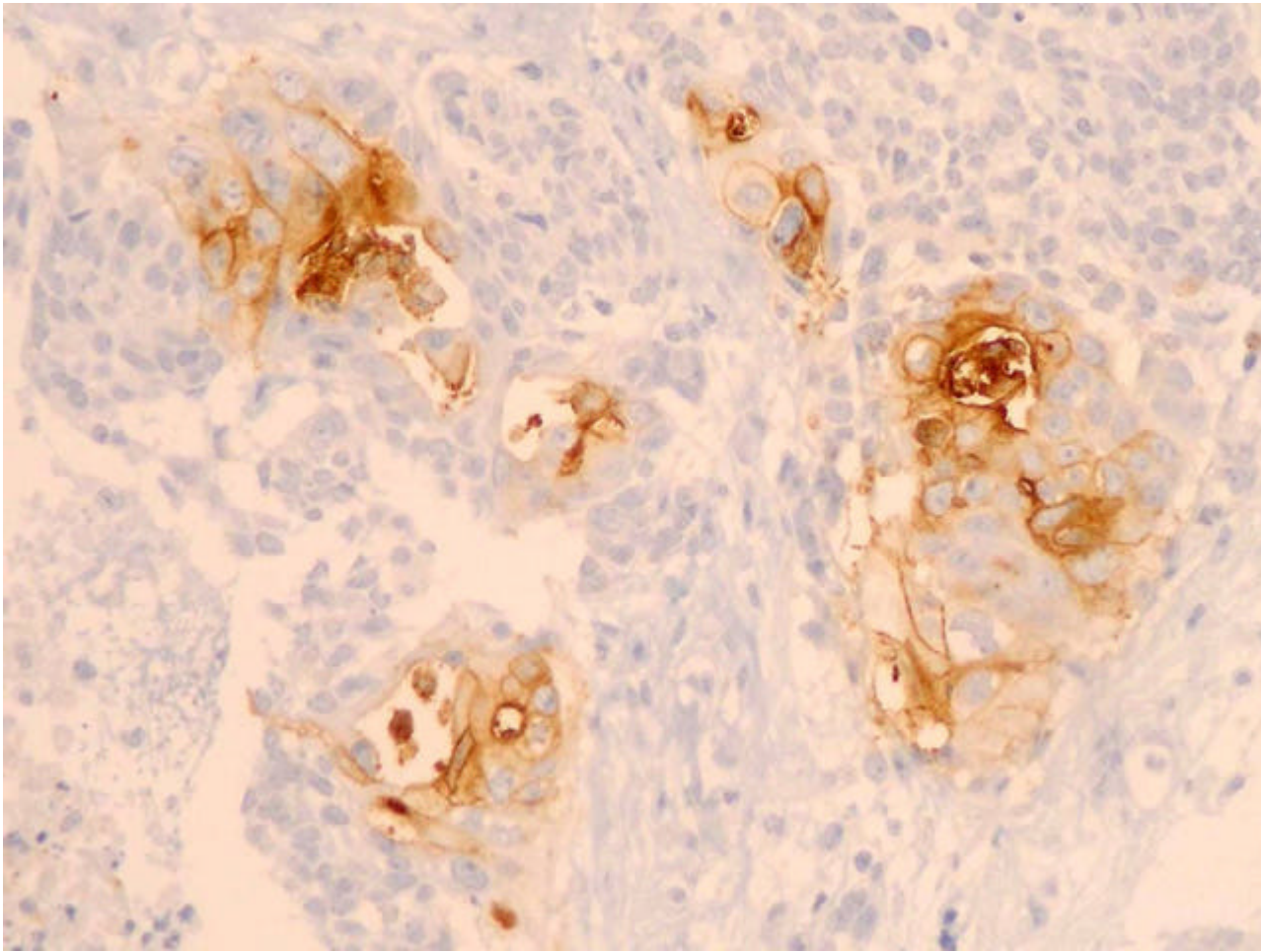
- Áreas de predominio glandular con nidos escamosos (patrón mucoepidermoide)



- Positividad paranuclear con citoqueratina 20 en las células pequeñas



- Positividad con sinaptofisina en células pequeñas adyacentes a elementos glandulares



- Positividad con CEA en las áreas glandulares

Discusión

El carcinoma neuroendocrino primario cutáneo (CNPC) es una neoplasia de pacientes de edad avanzada, generalmente localizada en las áreas expuestas al sol. Un tercio de los casos presenta recurrencias locales, en más del 75% metastatizan en ganglios linfáticos y en algo más del 30% existen metástasis a distancia. Se han descrito casos de regresión espontánea del tumor. El estudio histológico de los casos habituales demuestra una proliferación (difusa, sólida o trabecular) de células redondeadas y uniformes, de pequeño tamaño, escaso citoplasma y núcleo vesicular con varios nucleolos. Las figuras de mitosis y de apoptosis suelen ser numerosas. En ocasiones, los núcleos pueden ser de mayor tamaño o fusiformes. La peculiaridad del caso presentado es la presencia de áreas glandulares y escamosas, dato que junto a la localización en el tórax de un paciente fumador, la impresión clínica de metástasis y la amplia invasión vascular linfática, nos hizo pensar que se tratase de una metástasis cutánea de un carcinoma neuroendocrino de pulmón. La ausencia de lesión pulmonar en la TAC, los 4 años de seguimiento sin noticias de otra patología y la negatividad para TTF-1 (factor de transcripción tiroideo 1) nos permite descartar esta posibilidad. En este sentido, hay que tener en cuenta que positividad paranuclear con CK-20 está presente en el 3-5% de carcinomas de células pequeñas de pulmón, y el marcador TTF-1 presenta una especificidad del 100% en dichos carcinomas. Recientemente, se ha descrito una intensa reacción en los CNPC con el marcador de adhesión celular NCAM (CD56), expresión, que a diferencia de lo que ocurre en carcinomas microcíticos de pulmón y en el mieloma múltiple, no tiene significación pronóstica.

En los CNPC se ha descrito, incluso, diferenciación glandular, escamosa y melanocítica en un mismo tumor, hallazgo que llevó a los autores a postular un origen de esta neoplasia en células primitivas pluripotenciales de la piel. También se han descrito casos con diferenciación a músculo esquelético y a músculo liso; y otros con patrón de "fibroxantoma atípico" y de "linfoepitelioma". Estos casos con infiltración linfoide se han relacionado con regresión tumoral. Así mismo, se ha descrito un caso originado en un quiste epidérmico y otro asociado a un quiste tricolémico. Otra peculiaridad observada en el caso descrito son las áreas con patrón

angiomatoide (hallazgo no referido en la literatura consultada). La afectación de la epidermis por esta neoplasia es un hallazgo infrecuente, aunque se han descrito casos con compromiso exclusivamente epidérmico.

Las características relacionadas con un peor pronóstico son: tamaño tumoral > 5 mm, invasión del tejido adiposo subcutáneo, patrón de crecimiento difuso y denso infiltrado inflamatorio linfocitario. En nuestro caso, sorprende la evolución indolente de la neoplasia (4 años de seguimiento) a pesar de cumplir tres de los criterios de mal pronóstico y de no haber recibido ningún tratamiento posquirúrgico (en especial, radioterapia). No se han descrito diferencias en el pronóstico entre los pacientes con CNPC puros y aquellos con CNPC combinados con otros tumores.

Bibliografía

- 1.- Foschini MP, Eusebi V. Divergent differentiation in endocrine and nonendocrine tumors of the skin. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17:162-8.
- 2.- Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study with prognostic implications. *J Cutan Pathol* 2004; 31:217-223.
- 3.- Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock et al. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:734-9.
- 4.- Gould E, Albores-Saavedra J, Dubner B, Smith W, Payne CM. Eccrine and squamous differentiation in Merkel cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:768-772.
- 5.- Byrd-Gloster AL, Khor A, Glass LF et al. Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol* 2000; 31:58-62.
- 6.- Walsh NM. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol* 2001; 32:680-9.