



## CARCINOMA DE CELULAS DE MERKEL: PRESENTACION DE UN CASO EN LOCALIZACION MUY INFRECUENTE

Eduardo De Miguel Herrán\*, Juan Luis Artola Igarza\*, Alberto Saiz López\*\*, Igone Imaz Murga\*\*\*, Beatriz Eizaguirre Zarza\*, Aitor Fernández de Larrinoa Santamaria\*\*\*\*, José Antonio Alvarez Martinez\*\*, Iñaki Zabalza Estévez\*\*\*\*\*

\* Hospital de Galdakao ESPAÑA

\*\* Hospital de Galdakao ESPAÑA

\*\*\* Hospital de Galdakao ESPAÑA

\*\*\*\* Hospital de Galdakao ESPAÑA

\*\*\*\*\* Hospital de Galdakao ESPAÑA

### Resumen

#### INTRODUCCION

Presentamos el caso de un carcinoma de células de Merkel localizado en la falange proximal del 5º dedo de la mano. Dicha localización es bastante excepcional, con apenas media docena de casos publicados en la literatura. La paciente asociaba como antecedentes personales una leucemia linfocítica crónica de larga evolución. El curso clínico resultó ser muy agresivo.

#### MATERIAL Y METODOS

Mujer de 65 años de edad con antecedentes personales de diabetes insulino dependiente y leucemia linfocítica crónica de larga evolución en tratamiento con Leukeran.

Consulta por tumor de 1-2 cm. en el 5º dedo de la mano izquierda (falange proximal). de crecimiento rápido.

Con sospecha clínica de carcinoma basocelular, se efectuó biopsia punch, con posterior ampliación de márgenes en dos ocasiones y posterior extirpación de metástasis en tejido celular subcutáneo del mismo brazo y finalmente cutánea en dorso de mano izquierda, cuatro meses más tarde.

Se efectuó también PAAF de ganglio linfático axilar izquierdo.

#### RESULTADOS

La imagen histológica correspondía a una tumoración dérmica de patrón difuso o dispuesta en pequeños nidos sólidos, constituida por una población de células de aspecto indiferenciado, de núcleos grandes, redondeados, con varios nucleolos y escasos citoplasmas basófilos. El índice mitótico era muy alto.

Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron intensa positividad para marcadores de citoqueratinas AE1 AE3, citoqueratina 20 (típicamente paranuclear), así como positividad para marcadores de sinaptofisina y enolasa. Las técnicas de S-100, HMB-45, LCA y CD-20, resultaron negativas, así como los marcadores de citoqueratina 7 y TTF-1. Se efectuó un diagnóstico de carcinoma de células de Merkel cutáneo primario en dedo meñique izquierdo (falange proximal) y posteriormente al cabo de pocos meses de metástasis cutáneas en dorso de mano y tercio infero-interno de brazo izquierdo. La PAAF axilar izquierda resultó ser positiva.

El curso clínico fue muy agresivo con fallecimiento de la paciente.

## DISCUSION

El carcinoma de células de Merkel también conocido como tumor neuroendocrino de la piel, es un tumor infrecuente.

Aparece preferentemente en personas de origen Caucásico, en la sexta y séptima década y no hay diferencia entre sexos. Aproximadamente la mitad se localizan en cabeza y cuello, existiendo una asociación con la exposición solar, los estados de inmunosupresión y exposición a arsénico.

Es un tumor de comportamiento agresivo con alta tendencia a la recidiva, metástasis linfáticas y a distancia.

El diagnóstico es histológico con un perfil inmunohistoquímico característico, que nos sirve para el diagnóstico diferencial con otros tumores indiferenciados cutáneos (fundamentalmente con melanomas de células pequeñas, procesos linfoproliferativos y tumor neuroectodérmico primitivo), así como de origen metastático (preferentemente con el carcinoma pulmonar indiferenciado de célula pequeña).

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico con exéresis amplia de la lesión (a poder ser mediante cirugía de Mohs) y linfadenectomía regional en pacientes con ganglios afectados clínicamente (no datos del todo concluyentes sobre la utilidad del estudio del ganglio centinela). El papel de la radioterapia adyuvante, estaría indicado en aquellos casos de afectación de márgenes y extirpación incompleta de la lesión, tanto a nivel del lecho quirúrgico como de los ganglios linfáticos regionales. La quimioterapia únicamente podría utilizarse en aquellos casos de enfermedad diseminada.

## Introduccion

Presentamos el caso de un carcinoma de células de Merkel localizado en la falange proximal del 5º dedo de la mano. Dicha localización es bastante excepcional, con apenas media docena de casos publicados en la literatura. La paciente asociaba como antecedentes personales una leucemia linfocítica crónica de larga evolución. De forma peculiar el tumor adoptó una forma infrecuente de diseminación a modo de metástasis en tránsito, similares a las observadas en casos de melanomas. El curso clínico resultó ser muy agresivo.

## Material y Métodos

Mujer de 65 años de edad con antecedentes personales de diabetes insulino dependiente y leucemia linfocítica crónica de larga evolución en tratamiento con Leukeran.

Consulta por tumor de 1-2 cm. en el 5º dedo de la mano izquierda (falange proximal) de crecimiento rápido.

Con sospecha clínica de carcinoma basocelular, se efectuó biopsia punch, con posterior ampliación de márgenes en dos ocasiones y posterior extirpación de metástasis en tejido celular subcutáneo del mismo brazo y finalmente cutánea en dorso de mano izquierda, cuatro meses más tarde.

Se efectuó también PAAF de ganglio linfático axilar izquierdo.

## Resultados

La imagen histológica correspondía a una tumoración dérmica de patrón difuso o dispuesta en pequeños nidos sólidos, constituida por una población de células de aspecto indiferenciado, de núcleos grandes, redondeados, con varios nucleolos y escasos citoplasmas basófilos. El índice mitótico era muy alto.

Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron intensa positividad para marcadores de citoqueratinas AE1-AE3, citoqueratina 20 (típicamente paranuclear), así como positividad para marcadores de sinaptofisina, enolasa y cromogranina. Las técnicas de S-100, HMB-45, LCA y CD-20, resultaron negativas, así como los marcadores de citoqueratina 7 y TTF-1. Se efectuó un diagnóstico de

carcinoma de células de Merkel cutáneo primario en dedo meñique izquierdo (falange proximal) y posteriormente, al cabo de pocos meses, de metástasis cutáneas en dorso de mano y tercio infero-interno de brazo izquierdo. La forma de diseminación del tumor recuerda bastante a las metástasis en tránsito observadas en casos de melanomas (esta forma de diseminación tumoral parece ser bastante más infrecuente en los casos de carcinomas de células de Merkel). La PAAF axilar izquierda resultó ser positiva.

El curso clínico fue muy agresivo con fallecimiento de la paciente.

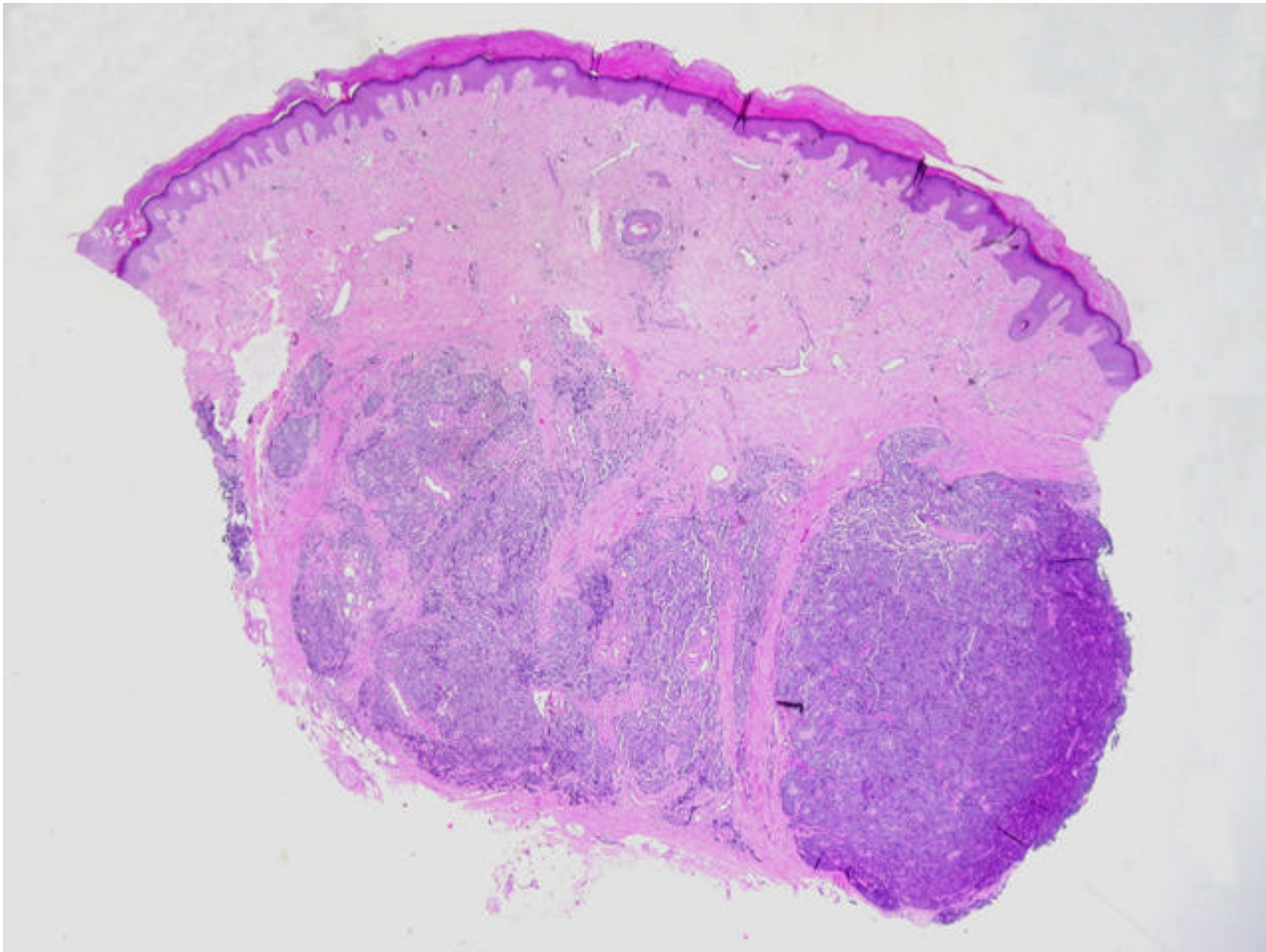


Foto 1 H-E

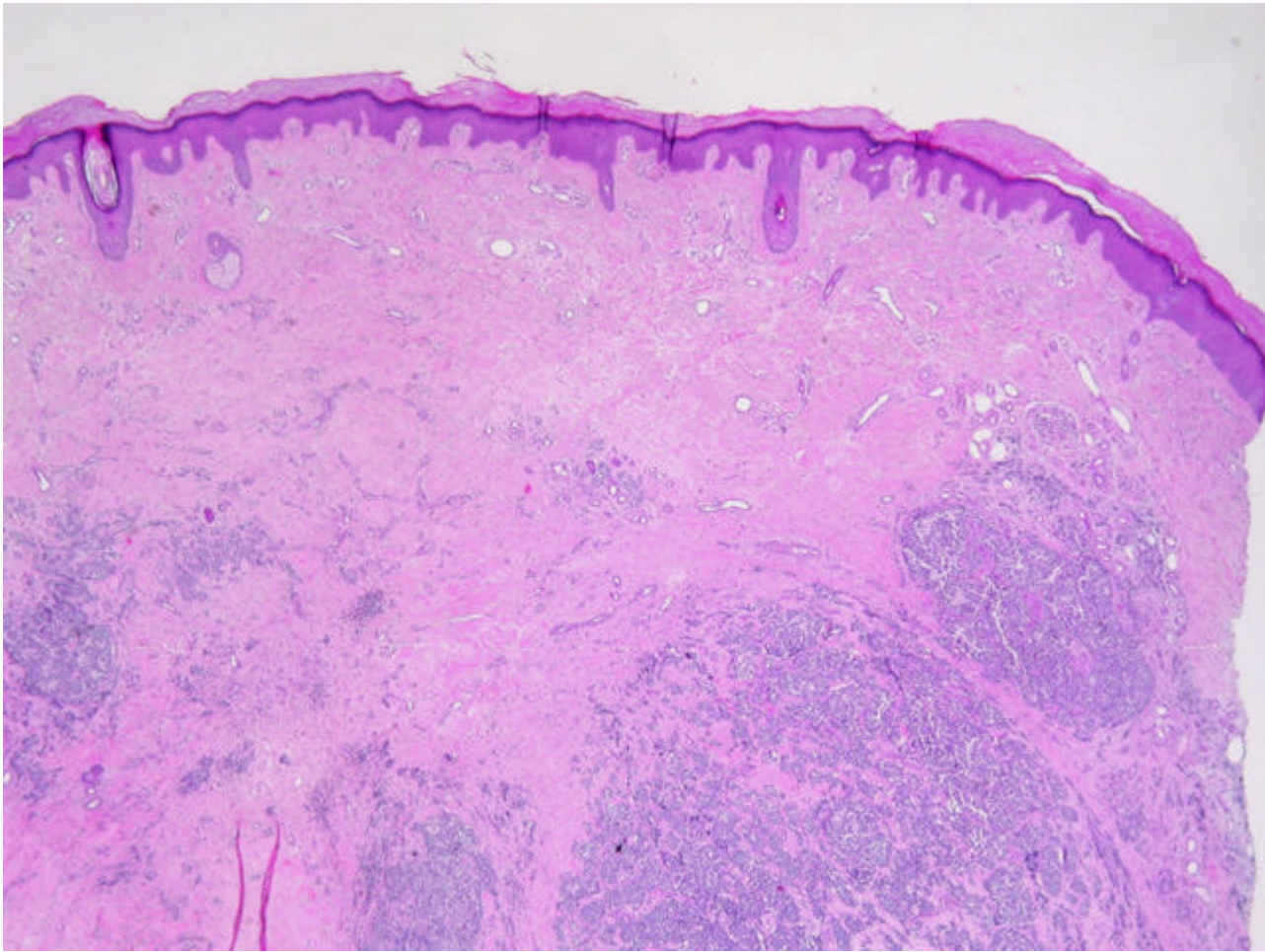


Foto 2 H-E

---



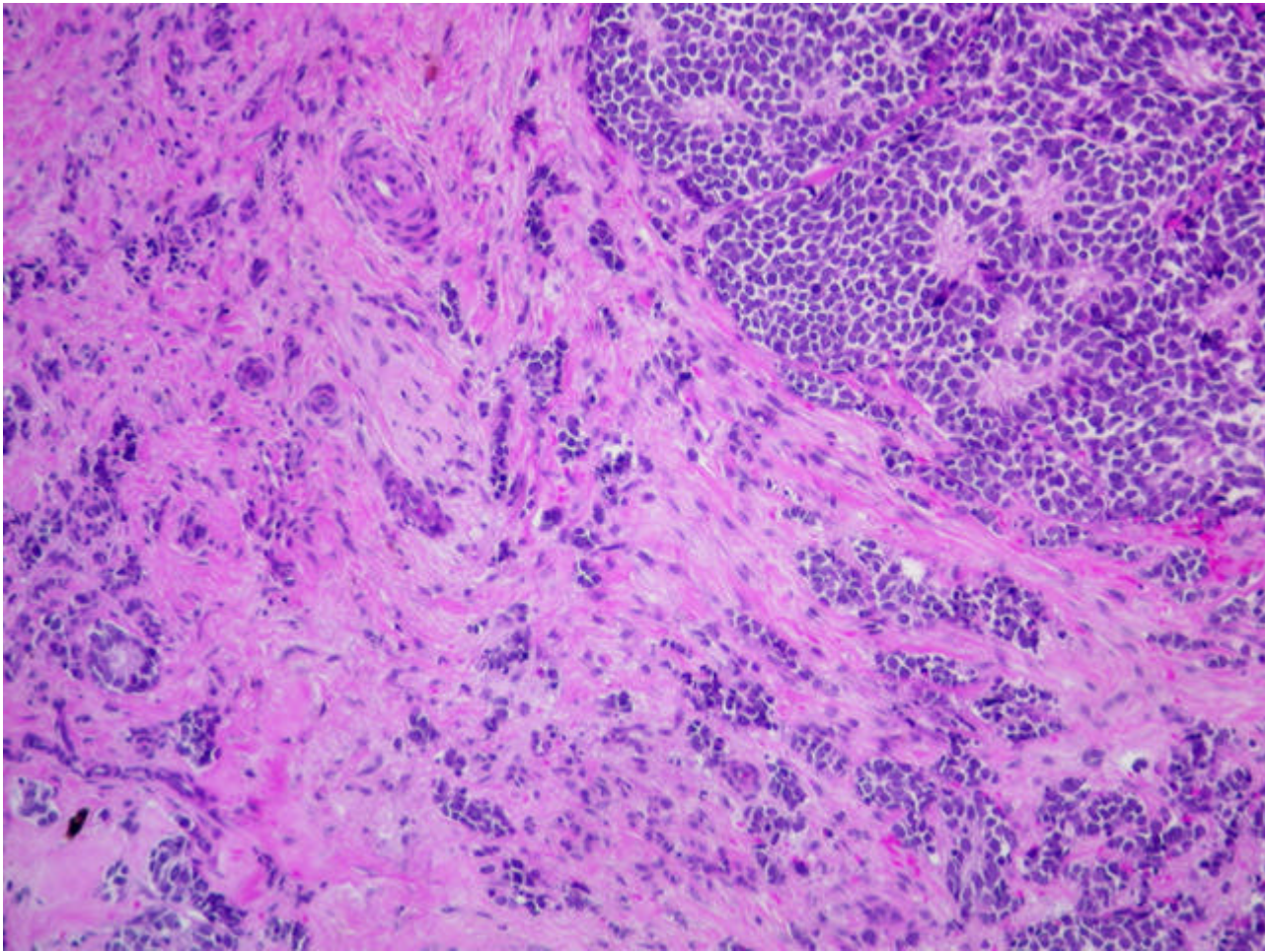


Foto 3 H-E

---

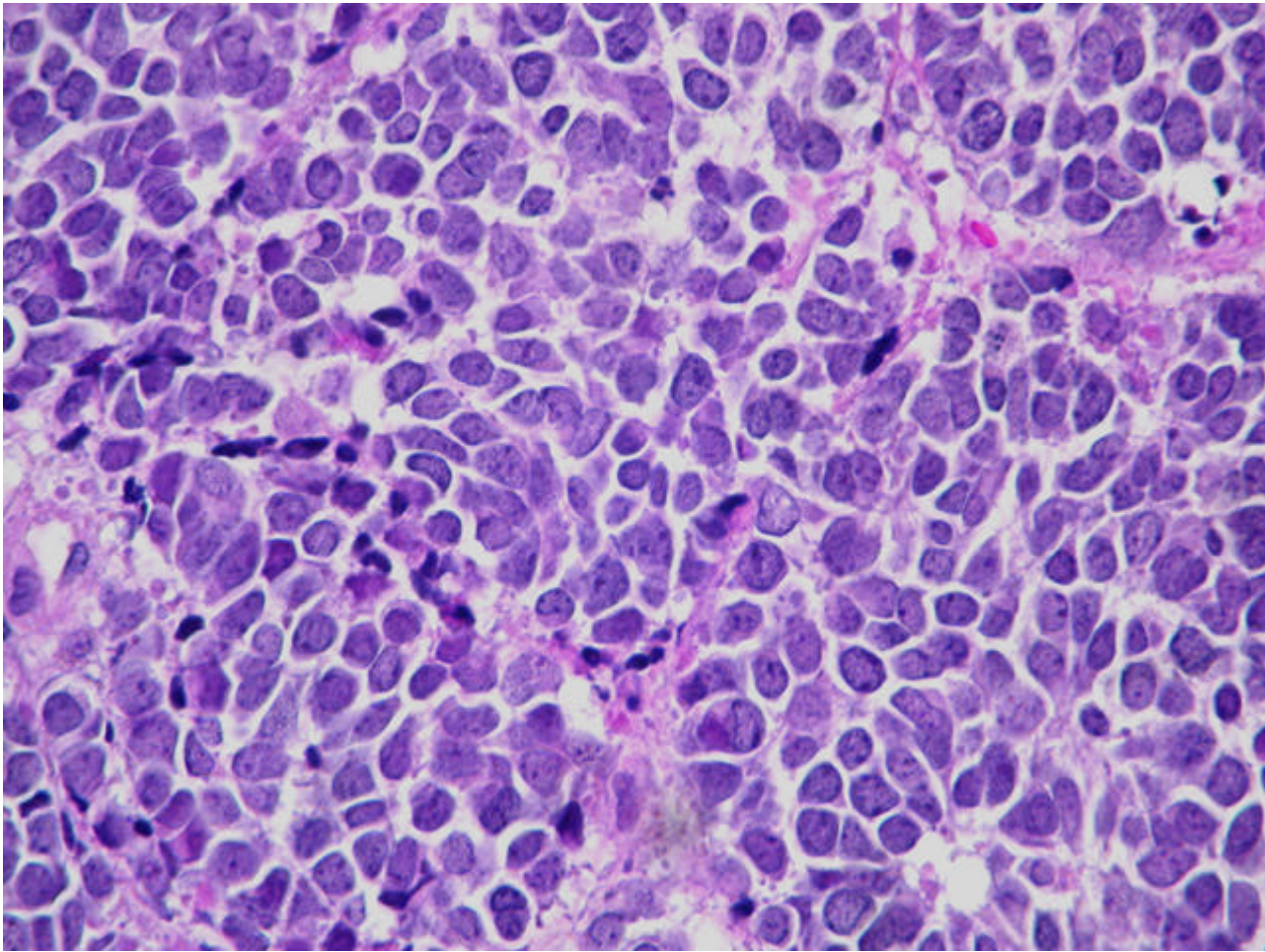


Foto 4 H-E

---



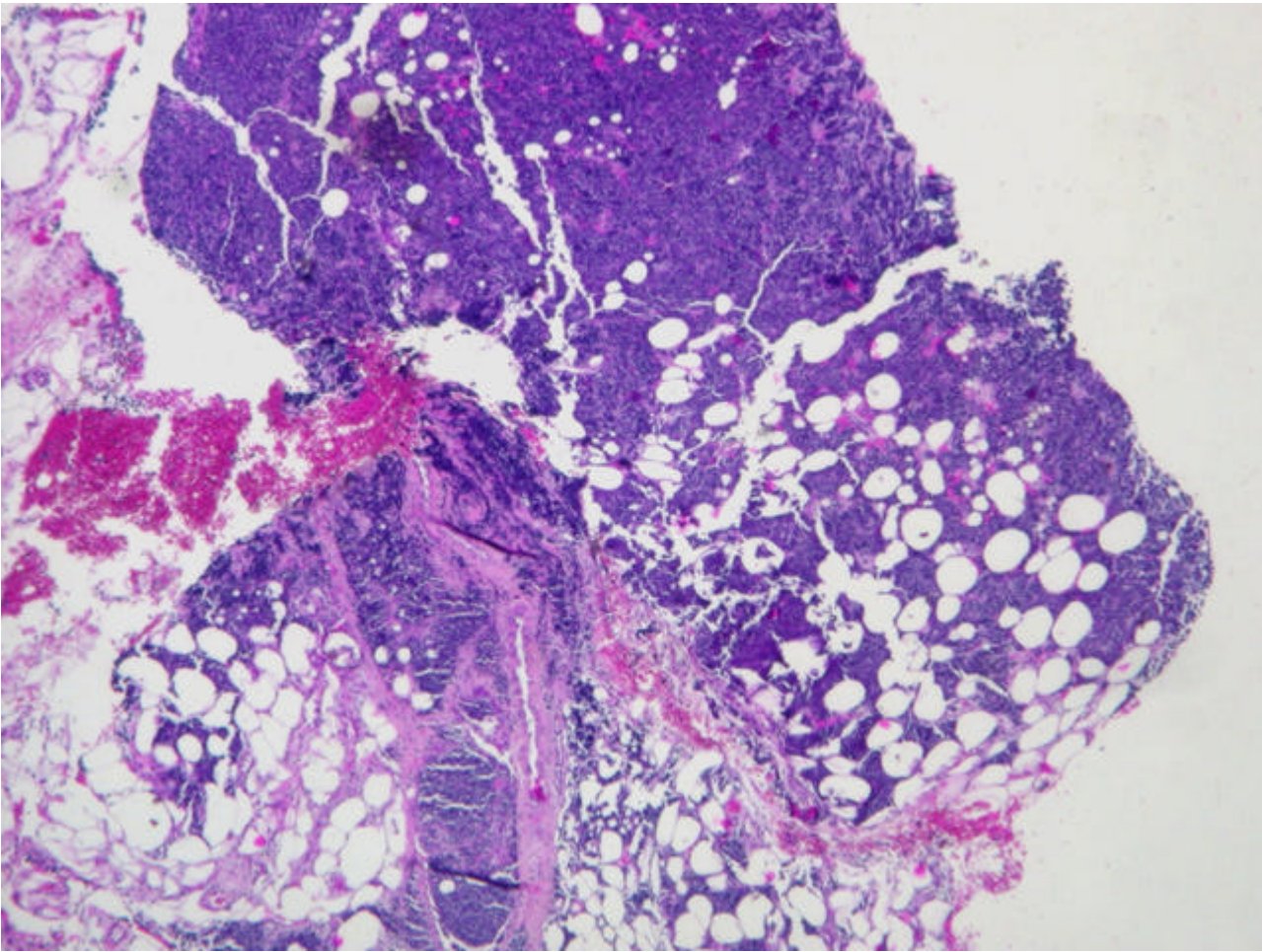


Foto 5: Metástasis en tránsito (tejido celular subcutáneo de brazo).

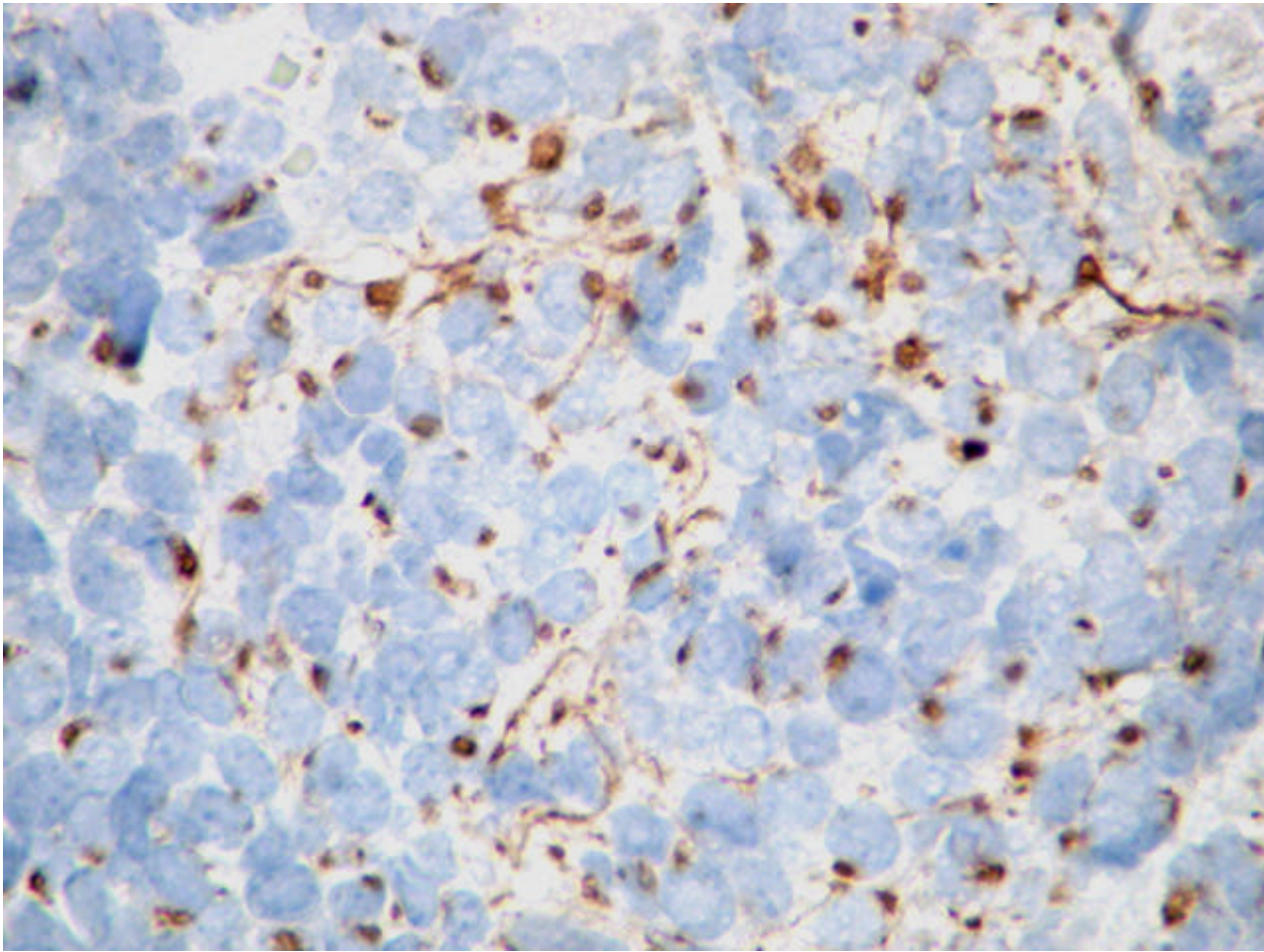


Foto 6: Citoqueratinas AE1-AE3

---



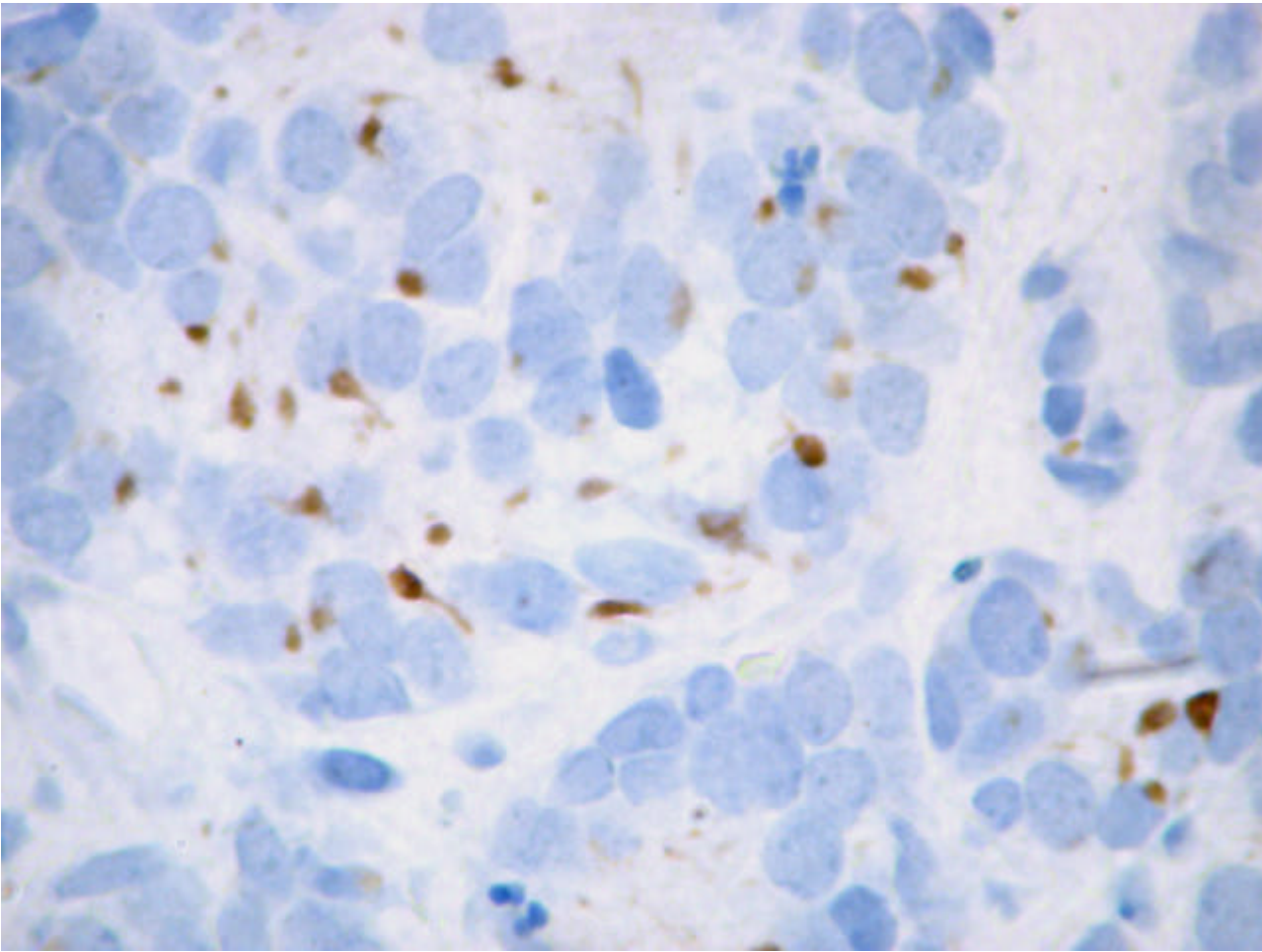


Foto 7: Citoqueratina 20

---

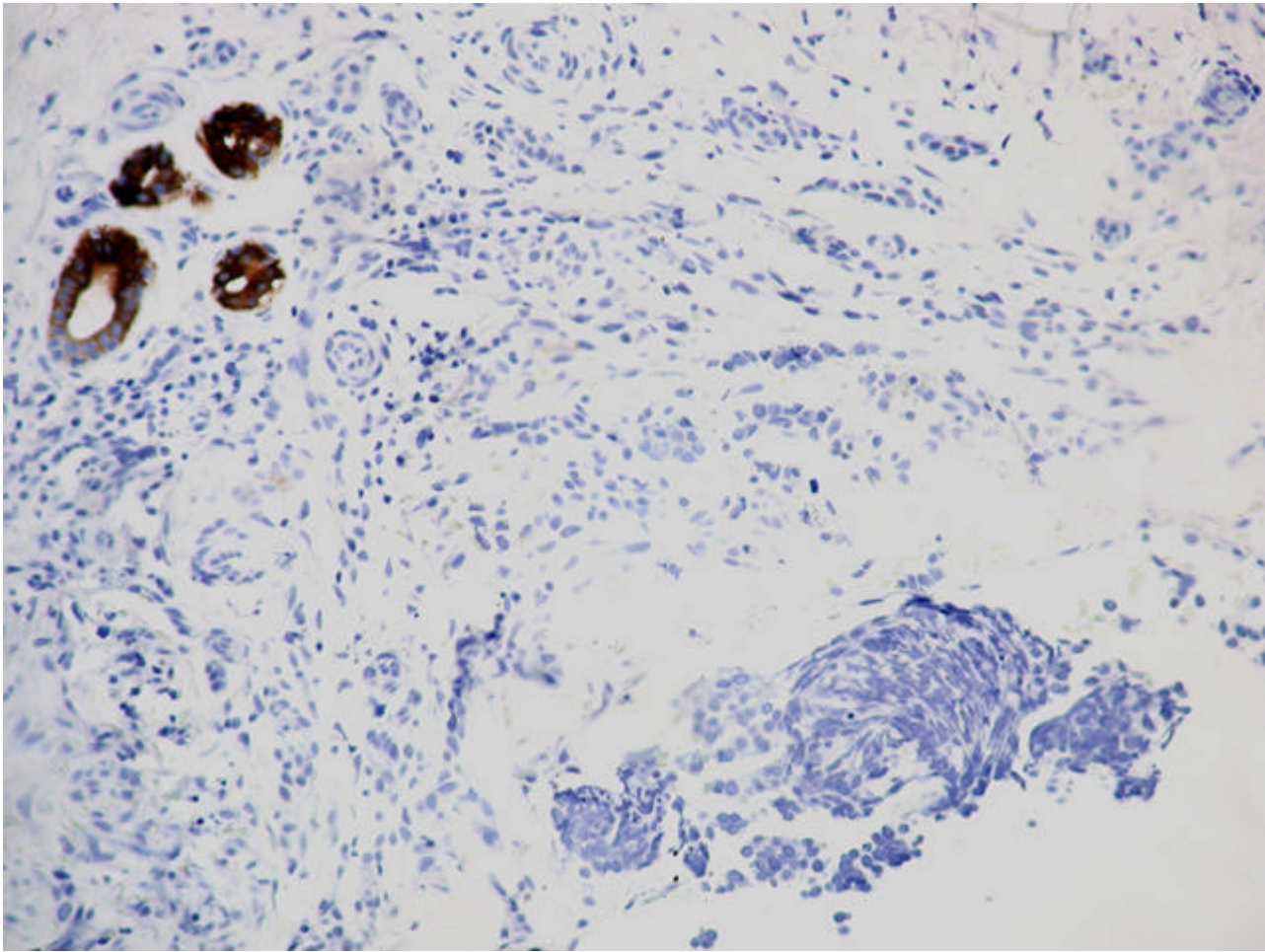


Foto 8: Citoqueratina 7

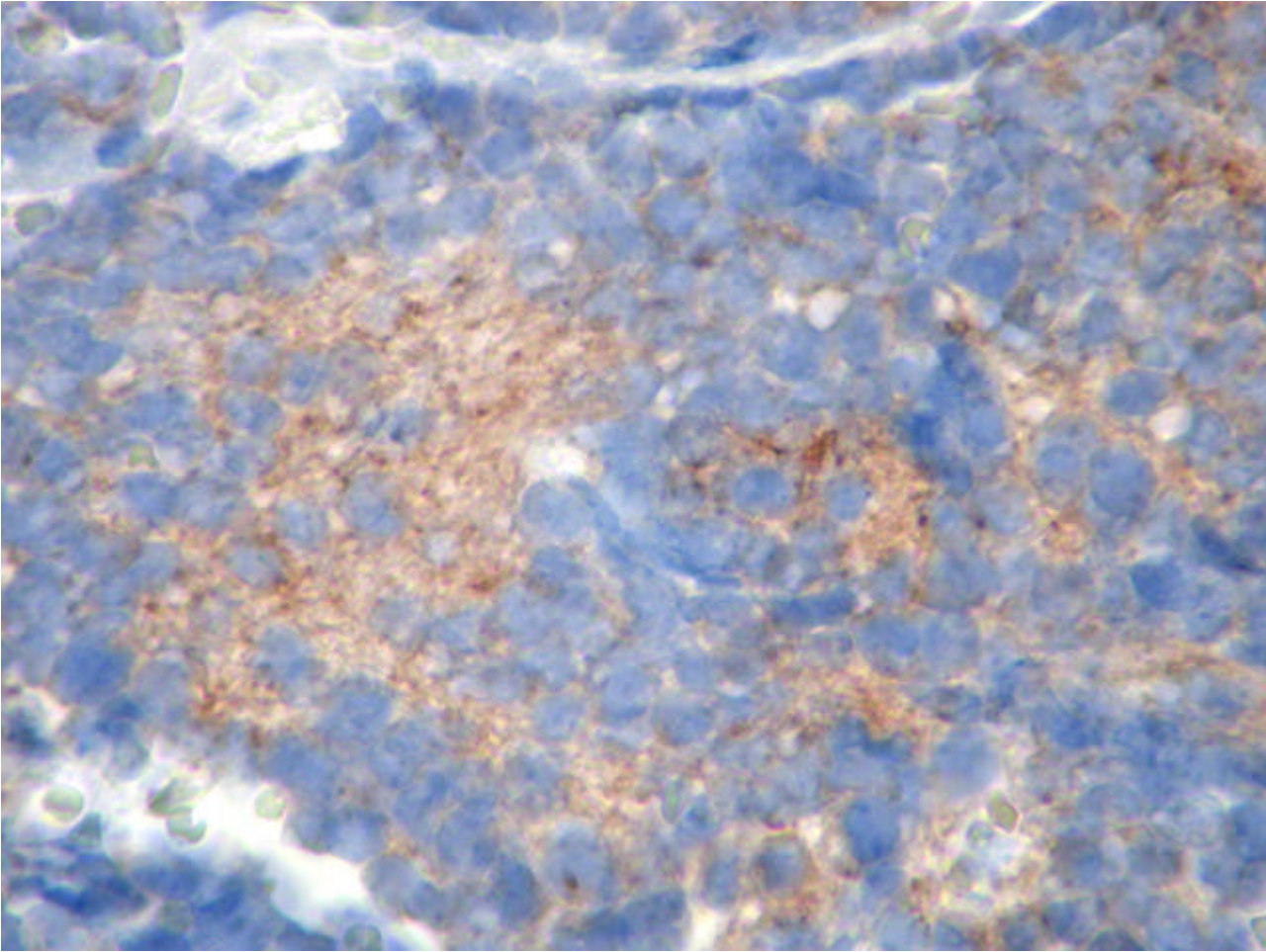


Foto 9: Sinaptofisina.



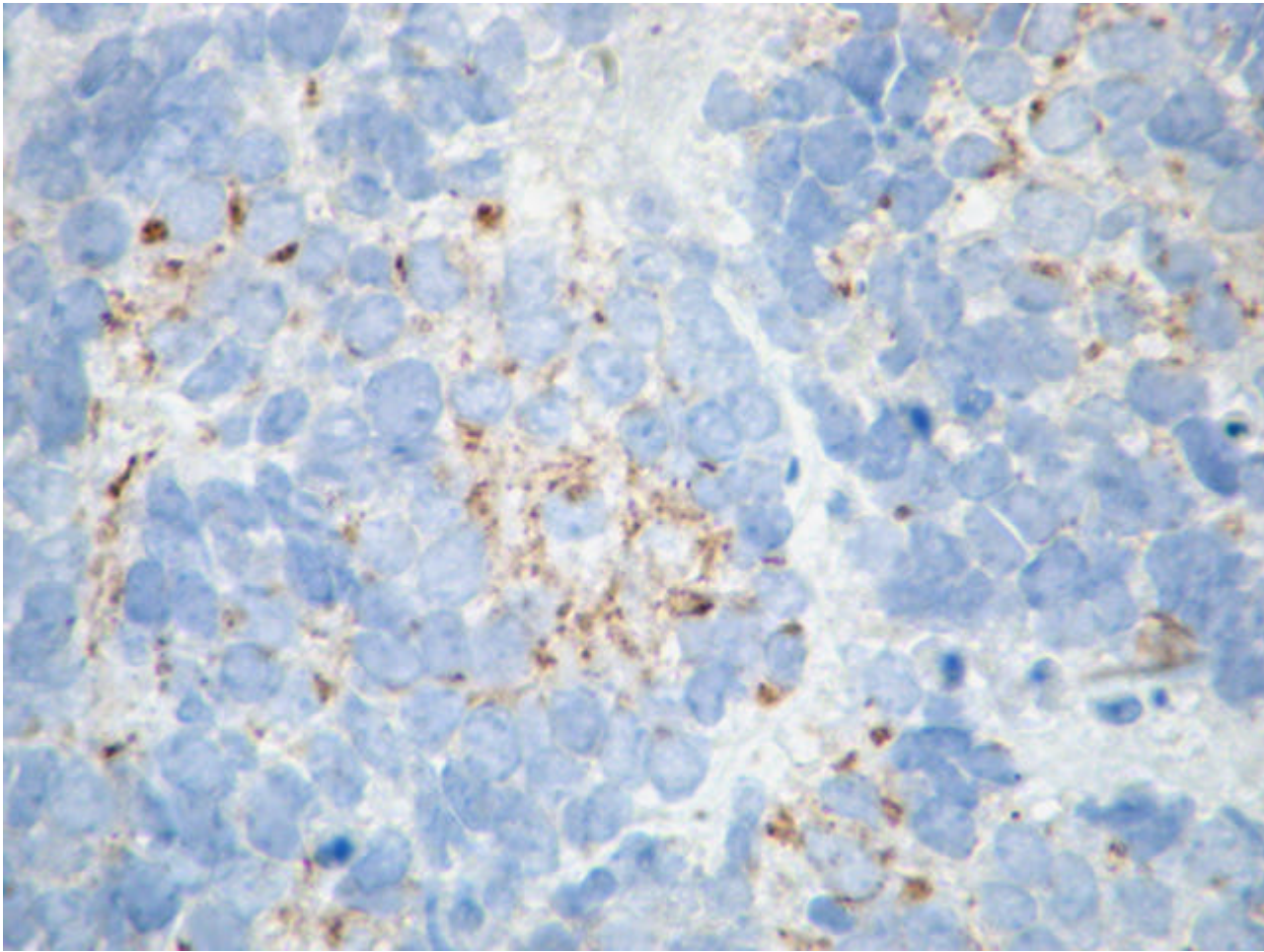


Foto 10: Cromogranina.

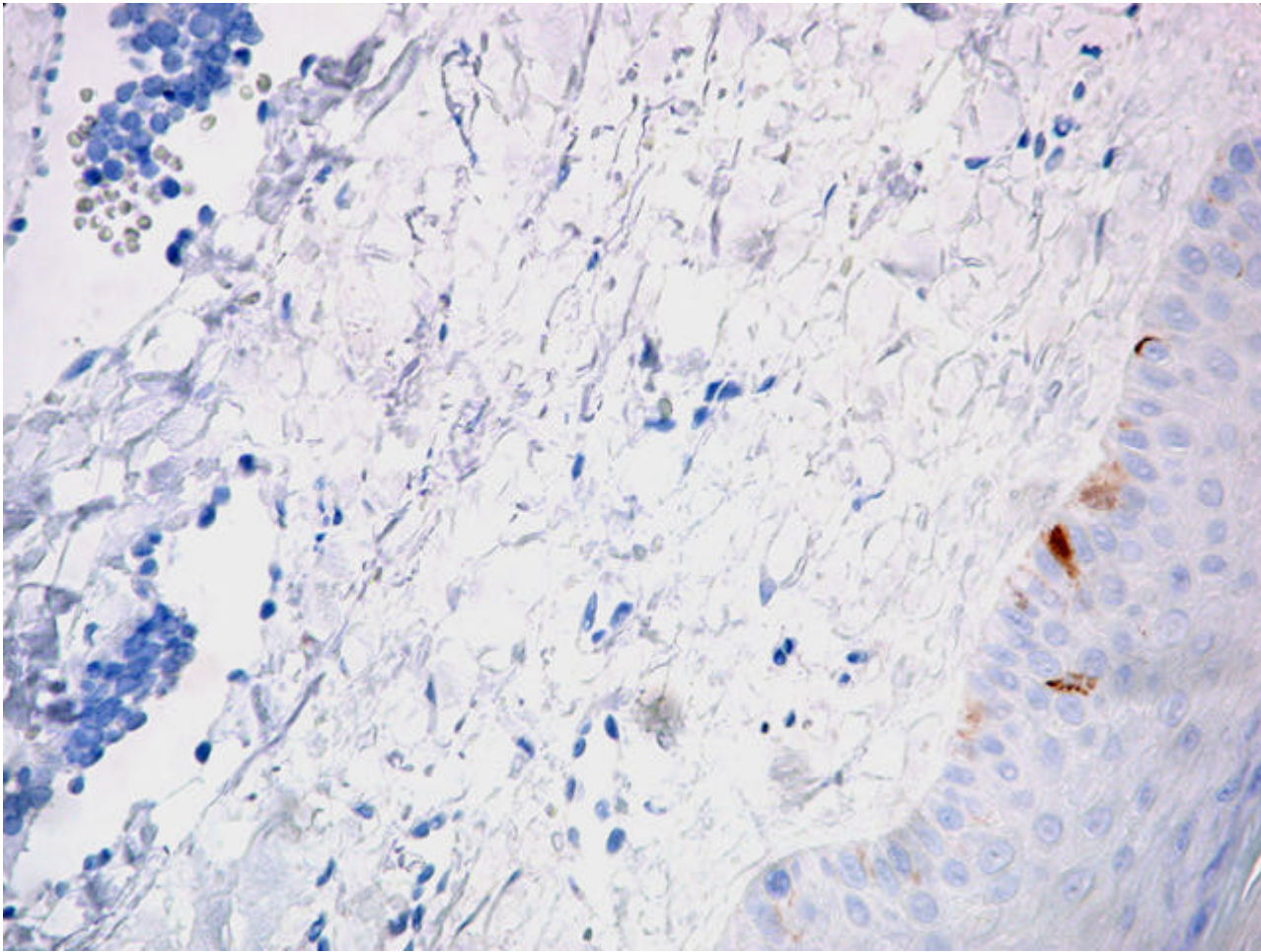


Foto 11: S-100.

## Discusión

El carcinoma de células de Merkel también conocido como tumor neuroendocrino de la piel, es un tumor infrecuente. La incidencia varía entre 0,2 y 0,4 casos/100.000 habitantes según distintos autores.

Fue descrito por Toker en 1972, al que denominó carcinoma trabeculado.

Aparece preferentemente en personas de origen Caucásico, en la sexta y séptima década y no hay diferencia entre sexos. Es más frecuente en áreas fotoexpuestas, pero puede afectar cualquier mucosa o área cutánea. Aproximadamente la mitad se localizan en cabeza y cuello (fundamentalmente en párpados y región periorbitaria, así como mejillas). En el momento del diagnóstico suele ser una enfermedad limitada a la piel (en el 75% de los casos). La lesión cutánea primaria suele ser única, en forma de nódulo de aspecto cupuliforme o como una placa indurada, de consistencia firme. Generalmente es asintomática y muestra un crecimiento rápido. Suele estar cubierta de epidermis intacta, con una coloración rojo-violácea. Su tamaño oscila entre 0,5 y 5 cm. (en general menor de 2cm.).

Hay anomalías citogenéticas hasta en un 30-47% de los pacientes, fundamentalmente en el cromosoma 1, así como expresión del oncogén bcl-2 y mutaciones en el gen p53.

En su génesis se han implicado diversos factores: radiaciones ultravioletas (raza blanca, áreas fotoexpuestas, así como asociación con otras neoplasias relacionadas con la exposición a la radiación ultravioleta, como el carcinoma epidermoide o basocelular, incluso

coexistiendo dentro de la misma lesión), es más frecuente sobre áreas irradiadas así como en casos de exposición crónica a arsénico y a estados de inmunodepresión (tratamientos inmunosupresores, pacientes trasplantados, VIH, así como con neoplasias hematológicas).

Histopatológicamente, es un tumor que asienta en dermis y en el que además de los patrones clásicos nodulares y difusos, existen variantes menos frecuentes, como el tipo desmoplásico, epidermotrópico (que recuerda a la micosis fungoide) y el pagetoide (que se asemeja al melanoma y a la enfermedad de Paget). Presenta un perfil inmunohistoquímico característico (típico patrón de tinción de citoqueratinas AE1/AE3 y 20 y neurofilamentos, en forma de acúmulos globulares paranucleares), con negatividad para marcadores de LCA, S-100, HMB-45, CK7 y TTF-1, lo que nos sirve para el diagnóstico diferencial con otros tumores indiferenciados cutáneos (fundamentalmente con melanomas de células pequeñas, procesos linfoproliferativos y tumor neuroectodérmico primitivo), así como de origen metastático (preferentemente con el carcinoma pulmonar indiferenciado de célula pequeña).

Es un tumor de comportamiento agresivo con alta tendencia a la recidiva, metástasis linfáticas y a distancia.

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico con exéresis amplia de la lesión (a poder ser mediante cirugía de Mohs) y linfadenectomía regional en pacientes con ganglios afectados clínicamente. Si no se detectan, podría intentarse el estudio de ganglio centinela (resultados prometedores si bien aún no del todo concluyentes, según algunos autores). Se ha descrito una disminución del riesgo local de recurrencias con el uso de radioterapia adyuvante tras el tratamiento quirúrgico (se ha demostrado un aumento significativo en el tiempo libre de enfermedad), si bien no hay una clara evidencia de que prolongue la supervivencia global. La quimioterapia únicamente podría utilizarse en aquellos casos de enfermedad diseminada.

### Bibliografía

1. Brown HA, Sawyer DW, Woo T. Intraepidermal Merkel cell carcinoma with no dermal involvement. *Am J Dermatopathol.* 2000; 22: 65-9.
2. Plettenberg A, Pammer J, Tschachler E. Merkel cells and Merkel cell carcinoma express the BCL-2 proto-oncogene. *Exp Dermatol.* 1996 Jun; 5(3): 183-8.
3. Smith PD, Patterson JW. Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin). *Am J Clin Pathol.* 2001; 115 Suppl: 68-78.
4. Quелlette JR, Woodyard L, Toth L, Termuhlen PM. Merkel cell carcinoma metastatic to the head of the pancreas. *JOP.* 2004 Mar; 5(2): 92-6.
5. Allen PJ, Busam K, Hill AD, et al. Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 2001; 92: 1650-5.
6. Simstein NL, Sduggs NK. Merkel cell tumor: two cases. *Int Surg.* 1998 Jan-Mar; 83(1): 60-2 Review.