

11234
23
28

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CARCINOMA DE CELULAS DE MERKEL
CARACTERISTICAS DE PRESENTACION
Y MANEJO

T E S I S D E P O S T G R A D O

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

O F T A L M O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. ANDRES GALVAN DE LA LUZ

TESIS CON
SELLO DE CRICEN

MEXICO.D.F

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
ESTUDIO REALIZADO.....	21
DESCRIPCION DE LOS CASOS.....	22
CASO 1	22
CASO 2	24
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	28

I N T R O D U C C I O N

Tradicionalmente, se han descrito entre los tumores malignos primarios de los párpados más frecuentes al carcinoma basocelular, al carcinoma epidermoide, al carcinoma de glándula sebácea y al melanoma.

El carcinoma basocelular es el que forma el grueso de ese grupo de tumores en aproximadamente 90%, le siguen el carcinoma epidermoide y el de glándula sebácea con 5% cada uno y en menos de 1%, el melanoma.

Clinicamente, es posible diagnósticarlos con relativa facilidad y su tratamiento siempre será de acuerdo a criterios ya establecidos sobre la base de experiencias y estudios prospectivos.

Existe un tumor que se origina de la piel de los párpados de reciente descripción y poco conocido, muy agresivo por su rápido crecimiento y gran capacidad para dar metástasis locales y sistémicas.

Fue en 1978, cuando se registró y aceptó como entidad propia y diferente a los tumores dérmicos conocidos; se le conoce desde entonces como carcinoma de células de Merkel o carcinoma neuroendócrino de la piel.

De gran importancia para los oftalmólogos porque aproximadamente 50% de estos tumores se originan en la piel de la región de la cabeza y del cuello y 20% se origina en la piel de los párpados. Hasta el momento no ha podido establecerse un criterio de tratamiento estandarizado. Se han descrito en la literatura

en los últimos ocho años aproximadamente 600 casos.

En el servicio de Oftalmología del Hospital de Oncología del C.M.N. de una casuística de 800 tumores palpebrales, solo se tienen documentados dos casos.

Este trabajo informa de estos dos tumores (carcinoma de células de Merkel) palpebrales, sus características, manejo y se hace revisión de la literatura.

Definición:

El carcinoma de células de Merkel, también conocido como carcinoma neuroendócrino de la piel, es un tumor maligno que se origina de las células de Merkel.

Sinonimia:

Carcinoma neuroendócrino de la piel, carcinoma de células de Merkel, carcinoma primario de células pequeñas de la piel, APUDOMA, y carcinoma extrapulmonar de la piel.

El término carcinoma neuroendócrino de la piel es preferible porque describe las características histológicas, ultraestructurales e inmunohistoquímicas del tumor sin atribuir un origen celular.

Las células Merkel son células epidermicas especializadas de origen probablemente epitelial, que ultraestructuralmente semejan células neuroendócrinas y pueden ser encontradas en la piel y sus anexos. Conjuntamente con las células de Langerhans y los melanocitos forman la población de células dendríticas en la epidermis.

Estas células están localizadas en la capa basal de la epidermis, suprayacentes a los extremos de nervios terminales; el complejo, neurita-células de Merkel, es ahora reconocido como un receptor táctil primario de la piel.

Las células de Merkel dan origen a tumores malignos bien reconocidos y de relativo reciente conocimiento.

Historia:

Las células de Merkel fueron descritas desde el año de 1875, por Friedrich Sigmund Merkel. Poco después Pinkus describió agregados de células de Merkel cerca de los folículos pilosos, desde entonces

se sugería que eran receptores táctiles.

Es hasta el año de 1972; en que Toker hace el primer reporte de lo que mas tarde se conocería como carcinoma de células de Merkel y usó el término de carcinoma trabecular.

En 1978; Tang y Toker demostraron la similitud ultraestructural entre las células del tumor y las células de Merkel normales.

Desde entonces se ha establecido que el carcinoma de células de Merkel es una neoplasia primaria de la piel, de gran importancia y elevada malignidad y que mas probablemente deriva de un precursor epitelial.

Localización:

Las células de Merkel se concentran en áreas acrales como la nariz, punta de los dedos de las manos y de los pies, la mucosa de los labios y la membrana gingival de la cavidad oral.

Células de Merkel aisladas se encuentran en la epidermis de los párpados, pero no en la superficie oclusora y conjuntival. Estas células también pueden ser encontradas bajo la abertura de las glándulas sebáceas, en la vaina externa de la raíz de los vellos pequeños, incluyendo aquellos de la superficie cutánea externa de los párpados. También están presentes en la vaina externa de la raíz de las pestañas, pero sin inervación la mayor parte. No es fácil identificarlas por microscopia de luz y fácilmente se confunden con otras células epidermicas como las células de Langerhans, con melanocitos e infiltración linfocitaria.

Métodos de identificación:

Las células de Merkel son células ovales claras que comparten características ultraestructurales con células neuroendócrinas y son encontradas en asociación con receptores táctiles. En los

párpados se localizan solo en la epidermis y vainas externas de las raíces de pelos y pestañas.

Lo característico de su ultraestructura son las células que tienen gránulos citoplásmicos de corazón denso y que son morfológicamente idénticos a los de las células neuroendócrinas y miden 70-110 nm de diámetro, cuerpos multivesiculares, que contienen remanentes de gránulos de centro denso, sugiriendo su continua lisis y recambio. Vesículas pequeñas y claras semejantes a vesículas presinápticas de neuronas están también presentes.

Otro hallazgo característico es el proceso citoplásmico como espina corta que contiene un eje microfilamentoso intracitoplásmico, que típicamente idéntico rodea a los queratinocitos y puede estar asociado con el mal funcionamiento de las células de Merkel. Microvellosidades y muchos procesos intersticiales sin un centro filamentosos extendido libremente en el espacio intercelular entre los queratinocitos. Los desmosomas, carecen de tonofilamentos y son significativamente más pequeños que los que están entre los queratinocitos adyacentes, conectan células de Merkel epidérmicas y queratinocitos vecinos, también como células de Merkel y células de Schwann.

Características inmunohistoquímicas:

Las propiedades epiteliales de las células Merkel son reflejadas en sus perfiles antigénicos. Las células Merkel pueden ser rotuladas con anticuerpos de bajo peso molecular, citoqueratinas, 18,8 y 19 características de epitelio glandular simple. Las células de Merkel son también positivas para desmoplaquinas.

Las células de Merkel expresan algunos antígenos comunes al sistema difuso neuroendócrino. Reaccionan positivamente con anticuerpos enolasa-neuroespecífica.

Las células de Merkel reaccionan también a cromograninas, una familia mayor de proteínas secretorias de gránulos de centro denso y más débilmente para la sinaptofisina una proteína de membrana de vesículas claras pequeñas en células neuroendócrinas y neuronas.

Origen y Función:

El origen de las células de Merkel puede ser aún controversial, pero la evidencia sostiene ahora una derivación de las células pluripotenciales de las células basales de la epidermis.

Una hipótesis no vigente en la actualidad sugería un origen en la cresta neural en base al denso contenido de gránulos, sin embargo Tweedle ha mostrado que las larvas del anfibio *Ambystoma* retiene la habilidad de desarrollar células de Merkel después que ellos son aneurogénicos al remover la cresta neural en la ontogénesis temprana.

En cuanto a función las células de Merkel han sido descritas como lentamente adaptadas mediante mecanorreceptores a la sensibilidad y tacto y posiblemente el movimiento de dirección del cabello. Hay evidencia suficiente que el complejo neurita-célula de Merkel es un receptor táctil, sin embargo la función precisa de la célula Merkel no está clara.

Una firme evidencia morfológica y bioquímica para la transmisión sináptica está perdida en humanos, y recientes estudios experimentales electrofisiológicos han concluido que las células Merkel no son directamente responsables para la función de transducción en animales de laboratorio.

Hipótesis alternativas han sido, que las células Merkel pueden tener una función trófica para queratinocitos y terminaciones dérmicas nerviosas, pueden actuar como neuromoduladores, o pueden tener una función tropística y actuar como blanco en arborización axonal durante el desarrollo con el subsecuente rol pasivo.

Carcinoma de células de Meckel:

Frecuencia:

La frecuencia es desconocida por razones múltiples, entre las que se pueden citar que el conocimiento de la neoplasia es reciente, clínica e histológicamente, su origen es discutible, hay multiplicidad de nombres, y confusión entre patólogos y oftalmólogos. El uso ahora más generalizado, de la microscopía electrónica y de la inmunohistoquímica ha establecido criterios precisos de la naturaleza real de este tumor.

En los últimos 8 años se han hecho algunas revisiones de la literatura mundial por autores como Tero Kivela quien recopiló 600 casos desde 1981 hasta 1989, y otra hecha por Charles L. Hilchcock en 1988 de 400 casos. Es probable, y así lo señalan estos autores que algunos de los casos se dupliquen en esos reportes.

Es importante señalar para dar una idea aproximada de este tumor, que en el Hospital de Oncología del CMN, en una casuística de 800 tumores malignos de los párpados solo se tienen 2 casos de carcinoma de Merkel (0.25%).

Edad: más frecuente alrededor de la séptima y octava década de la vida. Aproximadamente el 75% de los pacientes tienen 65 años. Raramente afecta a jóvenes. A este respecto, James E. Andrew señala que solo 11 de 233 pacientes tuvieron una edad por abajo de 50 años, y solo 5 por abajo de 40 años. (8).

Los pacientes afectados de los párpados han tenido una edad

una edad promedio de 77 años (entre 54 y 95 años).

Sexo:

En muchas series las mujeres han sido afectadas 2 veces más que los hombres.

Raza:

Afecta más la blanca y muy raro en la raza negra.

Localización:

El 50% del total de las lesiones afecta la región de la cabeza y cuello, y una décima a una quinta parte afecta la región periorcular o los párpados, de estos el superior es el más afectado.

Después de la región de la cabeza y del cuello el tumor afecta las extremidades superiores e inferiores en un 30%, y solo una décima parte afecta el tronco, las mucosas y genitales.

Cuadro clínico:

El tumor no tiene una característica que pueda considerarse patognomónica, sin embargo casi todos los autores coinciden en que se trata de un tumor dérmico, generalmente solitario, nodular no doloroso, que nace cerca del borde palpebral, causa pérdida parcial de las pestañas. Puede aparecer eritematoso, o rojo con variación entre rosa o rojo púrpura, su superficie es lisa y brillante, algunas veces caracterizada por vasos sanguíneos dilatados y telangiectásicos.

El color rojo y los vasos dilatados pueden relacionarse con inflamación e invasión de canales linfáticos. La epidermis suprayacente puede estar intacta, pero puede ulcerarse (1).

Otro dato importante es su rápido crecimiento.

Diagnóstico histopatológico:

El espectro histológico del carcinoma neuroendocrino de la piel

puede dificultar el diagnóstico definitivo.

Coeppfert y cols., reportaron que el error diagnóstico fué tan grande como el 56% cuando únicamente se usó la microscopia de luz. El diagnóstico correcto es mejor realizado de una combinación entre una cuidadosa evaluación clínica, complementado con exámen microscópico de luz y microscopia electrónica además de un definido grupo de tinciones de inmunoperoxidasa. (1).

El carcinoma de células de Merkel se origina en la dermis reticular o papilar y se extiende dentro de la grasa subcutánea y el músculo (1) (7). En el párpado, típicamente invade el músculo orbicular y respeta la placa tarsal, la epidermis subyacente puede estar disminuida, pero generalmente esta separada del tumor por un estrecho margen de la dermis papilar. Los folículos pilosebáceos y las glándulas sudoríparas se encuentran dentro del tumor y pueden estar comprimidas.

El clásico patrón de cordones trabeculares separados uno de otro por tejido conectivo, lo cual permite la designación de carcinoma trabecular, ha sido encontrado con poca frecuencia (menos de una cuarta parte de los casos).

La mayoría de estos tumores forman grandes nidos de células, que pueden mostrar alguna colocación en partes periféricas. Finalmente, algunas consisten en células neoplásicas difusamente infiltrantes, lo cual semeja grandes células de linfomas.

Un hallazgo de considerable importancia clínica es la frecuente invasión vascular y particularmente linfática.

Se ha señalado que esto último (7) es la causa de la elevada frecuencia de recurrencia focal y de los ganglios metastásicos

regionales que caracterizan al carcinoma de células de Merkel. Según estos autores (7) cuando se buscan específicamente las células tumorales pueden observarse en los vasos linfáticos en más de la mitad, esta invasión también puede ser reportada para los tumores palpebrales.

El tumor está frecuentemente rodeado por una infiltración de células plasmáticas y linfocitos, lo cual puede causar fuertes dificultades en el diagnóstico diferencial con respecto al linfoma.

El tumor generalmente consiste de células redondas de tamaño intermedio, que va de 12 a 25nm de diámetro. Tienen un citoplasma débilmente granular ocasionalmente con bordes difusos, levemente anfófilo y débilmente metacromático. Los grandes núcleos son vesiculares, redondos u ovoides y tienen una forma definida, a veces una membrana indentada, cromatina finamente granular y de 1 a 3 nucleolos poco notables.

Muchos tumores contienen pequeñas células redondas en forma de huso con núcleo hiper cromático que recuerda las del carcinoma bronquial.

El grado de mitosis es generalmente muy elevado, entre 3-15 por campo de elevado poder.

Las tinciones de Grimelius para gránulos argirófilos es positiva en por lo menos la mitad de los casos. El espécimen puede ser optimamente fijado con "fijador Bouin", pues la fijación rutinaria con formalina puede apagar la reacción.

Características de microscopía electrónica:

La ultraestructura de las células neoplásicas del carcinoma de

de células de Merkel se acerca mucho a las células normales. Las células tumorales generalmente son de forma poligonal, a veces tienen un núcleo indentado con ténue eucromatina dispersa, un anillo delgado de heterocromatina, y múltiples pequeños nucleolos. Raramente se encuentran bastoncillos intranucleares. El citoplasma es indistinguible por abundantes ribosomas y polirribosomas, pero el retículo endoplásmico liso y rugoso es ténue. El aparato de Golgi la mayoría de las veces esta bien desarrollado. Ocasionalmente son encontrados centriolos, cilios, gránulos glicógenos y gotas de lípidos y gránulos paracrystalinos reminiscentes de premelanosomas.

El diagnóstico de carcinoma de Merkel esta clásicamente basado en la presencia de gránulos citoplásmicos de centro denso que mide entre 80 y 150nm de diámetro. Se concentran a lo largo de la membrana celular y en los procesos citoplásmicos dendríticos. Sin embargo, los gránulos de centro denso que son diagnósticos, en la menor de las veces de los casos de carcinoma de Merkel son poco o ninguna vez detectados. De cualquier forma, si el tejido es fijado en formalina e incluido en parafina, los granulos son destruidos.

Otro hallazgo seguro de carcinoma de células de Merkel son los agregados paranucleares de filamentos intermedios. a veces llamados cuerpos fibrosos, los cuales frecuentemente encierran pocos gránulos de centro denso. La microscopía inmunoelectrónica muestran que estan compuestos de citoqueratina y neurofilamentos, cualquiera de ellos o ambos en combinación. Algunos autores piensan que los tumores aparecen degranulados, que tienen un cuerpo fibroso prominente y que solo raros tumores diagnosticados como de células de Merkel pierden estos agregados perinucleares.

Los cuerpos fibrosos son particularmente útiles por que sobreviven

por que sobreviven a la fijación con formalina y a la parafina, y pueden usarse más tarde para el diagnóstico por microscopia electrónica cuando originalmente esta no está planeada. Filamentos intermedios se encuentran dispersos en el citoplasma, por su localización y ordenamiento pueden semejar a los tonofilamentos. Un hallazgo más son las uniones intercelulares especiales aunque son variables. La mayoría de las veces son reportadas como ténues desmosomas y hemidesmosomas.

También se han descrito manchas adherentes y zónulas adherentes, las células tumorales raramente tienen lámina basal rudimentaria. Los procesos citoplásmicos dendríticos, algunas veces tienen microfilamentos que semejan espigas citoplásmicas de células Merkel normales.

Perfil antigénico:

De los estudios inmunohistoquímicos con los que se cuenta en la actualidad, y que han sido usados en este tipo de tumor pueden ser ordenados de acuerdo a su efectividad y así tenemos que todos los tumores de células de Merkel mostraron positividad citoplásmica para enolasa-neuroespecífica, lo cual está de acuerdo con reportes previos. (según Tero Kivela: los anticuerpos a enolasa-neuroespecífica puede reaccionar de una forma débil a fuerte con las células del carcinoma de células Merkel.).

Por otra parte si no es específica para tumores neuro-endócrinos o paraneuronales, es útil como marcador (esto es igual en células Merkel normales).

Hubo positividad en 93% de los tumores (4) epiteliales para Epl., antígeno epitelial de membrana, y negativo en tumores neuroectodérmicos.

Todas las lesiones investigadas (4) tiñeron para OKT-9 y BA-1 (técnica inmunoperoxidasa). La positividad para OKT-9 es correlacionada con el alto índice de mitosis encontradas en el tumor de células de Merkel.

Por el contrario de las pruebas mencionadas, las que a continuación se mencionan solo ocasionalmente (una quinta parte) de las células tumorales fueron positivas para calcitonina y/o gastrina, ambas de esas hormonas pueden ocurrir en tumores de células de Merkel.

Otros péptidos que han sido ocasionalmente demostrados incluyen: ACTH, bombesina, gastrina, l-encefalina, metaencefalina y somatostatina.

En los estudios inmunohistoquímicos, la reactividad con antisuero policlonal anti S-100, no fué observado en ninguna de las células tumorales, y en solo unos pocos casos se encontró positividad para anticuerpos monoclonales anti S-100.

Por inmunohistoquímica las células tumorales Merkel semejan células normales Merkel en polipéptidos 8, 18 y 19, típicos de epitelio simple y glandular.

En contraste los anticuerpos de citoqueratina reaccionan exclusivamente a epitelio escamoso estratificado no etiquetado como carcinoma de células de Merkel.

La variabilidad y rareza de los neuropéptidos en este carcinoma significa que son de poca importancia diagnóstica sin embargo cuando se encuentran niveles séricos elevados pueden ayudar en la detección de recurrencia de la enfermedad.

El antígeno común a los leucocitos y otros marcadores linfocíticos han estado constantemente ausentes del carcinoma de células de

Merkel, de este modo ante la necesidad de hacer un diagnóstico diferencial puede usarse para descartarlo.

Origen e histogénesis:

Los resultados de inmunohistoquímica apoyan el origen de células de Merkel para los carcinomas del mismo nombre.

La coexpresión de marcadores epiteliales y neuroendócrinos en carcinomas de células de Merkel es sugestivo de diferenciación neuroendócrina en una neoplasia de origen epitelial. La carcinogénesis responsable de la transformación maligna, permanece desconocida.

Se presume que las células de Merkel sean células APUD, un grupo de células que comparten muchas características funcionales y ultraestructurales (4).

Antiguamente todas las células APUD, así como también las células de Merkel se pensó se originaban de la cresta neural, ese origen común de la cresta neural, no parece ser una hipótesis que pueda defenderse. Recientes evidencias sugieren que las células APUD de los tractos pulmonar y gastrointestinal pueden originarse de la misma célula precursora, como lo es otra célula epitelial. Se sabe que la destrucción de la cresta neural en larvas de anfibios, no interfieren con el desarrollo de células de Merkel, un origen neuroectodérmico (4) para esas células podría parecer improbable. Además de la demostración de bien desarrolladas uniones desmosómicas anclando las células de Merkel a los queratinocitos, gracias a la diferenciación de células de Merkel de células precursoras en la capa basal de la epidermis.

La diferenciación neuroendócrina de tumores de células de Merkel es apoyada por la presencia de neurofilamentos dentro de las células del tumor (3) la inmunoreactividad para

enolasa-neuroespecífica, calcitonina, gastrina y somatostatina, y las tinciones observadas con el método de Grimelius.

Diagnóstico diferencial:

La linfadenopatía característica para muchos linfomas, esta presente con frecuencia también en el carcinoma de Merkel.

El tumor semeja grandes células o linfoma linfoblástico, cuando consiste en infiltrado difuso y pérdida uniforme de células redondas, particularmente si el infiltrado linfocítico es grave.

También pueden ser excluidos plasmocitomas pobremente diferenciados e infiltrados leucémicos.

Los carcinomas de células de Merkel pierden la forma de la cromatina, tienen un citoplasma muy escaso y tienen núcleos uniformes comparados a los linfomas. Son positivos para leucocitos comunes y otros antígenos linfocíticos, y pierden marcadores neuroendócrinos epiteliales.

2.-Carcinoma broncogénico de células avena: histopatológicamente el carcinoma de células Merkel semeja otras células pequeñas, de carcinomas neuroendócrinos especialmente carcinoma pulmonar de células avena, una décima parte de los cuales dan metástasis a la piel. En este tumor las células son de forma en huso o redondas que habitualmente muestran extensa necrosis. Sin embargo cualquier perfil antigénico puede ser idéntico al carcinoma de Merkel.

3.-Tumores carcinoides: pueden ser confundidos con carcinoma de células de Merkel hasta por microscopía electrónica y por patrones de inmunohistoquímica, incluyendo agregados para nucleares de filamentos intermedios. Ellos tienden a tener más granulos pleomórficos y más neurosecretores que el carcinoma de Merkel, y

dan reacciones fuertes con técnica de Grimelius y cromogranina. Es obligatorio buscar otro tumor primario.

4.-Carcinoma de células sebáceas:

Ambas neoplasias, el carcinoma de células de Merkel y carcinoma de glándula sebácea pueden ser muy semejantes. El carcinoma sebáceo afecta el tarso, su crecimiento es más sólido y a veces con un patron lobular y con más frecuencia muestra diferenciación escamosa. En suma la pérdida de hallazgos neuroendócrinos por microscopia electrónica e inmunohistoquímica, secciones congeladas teñidas para lípidos intracelulares haran el diagnóstico.

5.- Debe diferenciarse con el melanoma, y con el neuroblastoma del adulto, y en ocasiones hasta con un carcinoma basocelular (6).

Pronóstico:

En general puede decirse que el carcinoma neuroendócrino de la piel junto con el melanoma y el carcinoma de glándula sebácea de los tumores primarios más malignos de los párpados.

Por su agresividad local y capacidad para una rápida diseminación ganglionar regional y sistémica puede compararse con el melanoma, sin embargo hay una gran diferencia, pues el carcinoma de Merkel es radiosensible, y la respuesta a la quimioterapia muy aceptable, esas características no las comparte el melanoma.

Algunas casuísticas y observaciones de los autores que más han contribuido al conocimiento de esta neoplasia son presentadas:

Un análisis de sobrevida de Kaplan Meier muestra que a un año de seguimiento los promedios de sobrevida son de 88%; a dos años de 72%, y a los tres años de aproximadamente 55%.

De una revisión de 400 casos hecha por Charles L. Hilchcock (1). Arriba del 40% de los tumores recurren localmente, 55%

desarrollan metástasis ganglionares locales, y 36% dan metástasis a distancia.

Segun Tero Kivela de una revisión de 600 casos ,cerca del 66% de los pacientes con carcinoma de células de Merkel han tenido nódulos linfáticos metastásicos en el momento del diagnóstico, a veces dentro de los primeros 8 meses postterapia. Metástasis hematógenas a distancia del carcinoma de Merkel se han desarrollado en más de un tercio de los casos.

La mortalidad va paralela a la incidencia de metástasis y va de un 25% a un 30% de los casos. Cerca de la mitad de los pacientes seguidos por 3 años o más murieron y la sobrevivida a 5 años es del 38%.

Las metástasis se han localizado con más frecuencia a piel, hueso, cerebro, hígado, pulmón, pero tambien se ha encontrado en meninges, médula espinal, pleura mediastinal, pericardio, miocardio, retroperitoneo, riñon, estómago, intestino delgado y grueso, tiroides, paratiroides, adrenales, testiculos, ovarios, pelvis grandes vasos sanguíneos y amígdalas. Han sido descritas metástasis orbitarias tales como metástasis cutáneas, palpebrales y coroides. Factores que influyen en el pronóstico:

1.-Diagnóstico clínico e histológico tempranos-es un tumor poco conocido clinicamente asi como su historia natural que no ha sido definida. Esto se explica por el hecho de que los estudios previos han sido enfocados a lo patológico, antes que a lo clínico y/o a las características biológicas del tumor. El mejor conocimiento de esas características ayudará a clínicos y patólogos a iniciar un pronto diagnóstico y tratamiento. Esta consideración es respaldada

por las observaciones de Goepferts sobre el error diagnóstico histológico en un 66% cuando únicamente se usó la microscopia de luz.

2.-el tipo de carcinoma de células de Merkel-en un estudio de 32 casos, Gould y colaboradores; (4) reconocieron tres diferentes tipos de carcinomas de células de Merkel: a) el tipo trabecular que es el bien diferenciado, b) el tipo celular intermedio que es el que ocurre más frecuentemente, y c) el tipo de células pequeñas que es el que se conduce más agresivamente.

3.-tipo de tratamiento:

a) Escisión amplia: cuanto sea posible en estructuras pequeñas como lo son los párpados y un control con cortes congelados para garantizar la escisión completa con técnica de Moh.

Debe reconocerse que no asegura la escisión total debido a la frecuente diseminación lateral a través de los linfáticos, dejando múltiples lesiones satélites y recurrencias.

Tratamiento:

A. Enfermedad localizada:

Se requiere tratamiento rápido y agresivo como lo es la escisión amplia, siempre con estudio transoperatorio con cortes por congelación, para poder asegurar su escisión total, sin embargo ya ha sido señalada las causas de los fracasos por la tendencia del tumor de invadir los vasos linfáticos laterales.

B. El carcinoma de Merkel responde generalmente bien a la radioterapia (RT), aunque se han reportado recurrencias durante el tratamiento.

Puede usarse también como tratamiento primario cuando el paciente no tolera la quimioterapia (QT), o el tumor afecta estructuras

vitales del ojo, y evitar cirugía radical y extensa.

Se recomienda inclusive, que los tejidos entre el tumor y el primer ganglio regional se irradien.

Seguimiento periódico postratamiento, para detectar tempranamente posibles diseminaciones linfáticas.

Inclusive algunos autores han sugerido la disección profiláctica de los ganglios linfáticos regionales.

También se ha empleado la QT como adyuvante, aunque no hay evidencia de que esto aumente la "sobrevida".

C. Enfermedad regional ganglionar:

Puede efectuarse escisión de los ganglios afectados más la RT.

La RT por sí sola no siempre cura la enfermedad aunque inicialmente parece efectiva.

La QT, más RT, puede ser superior a cualquier modalidad de tratamiento.

D. Enfermedad extraregional-se ha obtenido completa respuesta en la mitad de los casos y parcial respuesta en los otros. Ningun protocolo de tratamiento ha sido superior a otro, sin embargo el tumor tiene tendencia a recurrir al interrumpirse el tratamiento, y el tratamiento adicional, puede tener solo valor paliativo.

Respecto a esos diferentes estadios de la enfermedad algunos autores como Silva y cols; (1) recomiendan la disección ganglionar, si el tumor es de 2 o más centímetros, si hay un alto promedio de mitosis (10 HPF), o si el patrón de células hiper cromáticas predomina.

En relación a las lesiones de cabeza y cuello, recomiendan la disección ganglionar cuando el tumor primario está próximo a la región ganglionar. Por el contrario Charles L Hilchcock, solo la

recomiendan si hay adenopatía o si hay invasión vascular.

Goepfert: ha reportado un 75% de fracaso por ganglios no tratados, de ello se ha recomendado, que todos los pacientes con carcinoma de Merkel localizado a la región de la cabeza y cuello se les realice disección radical del cuello; en caso que el tumor afectara la línea media ameritaría disección radical del cuello bilateral.

En cuanto al uso de la RT Silva y cols; recomiendan RT posterior a cirugía en todos los casos.

Charles L. Hilchcock recomienda RT en los siguientes casos:

- 1.- cuando el tumor esta próximo a los márgenes de la disección.
- 2.- cuando hay evidencia histológica de invasión vascular.
- 3.- si metástasis ganglionares estan presentes.

Como es un tumor sensible a la RT Silva y cols han reportado que la dosis efectiva es de 4 500 r en cinco semanas.

La QT se usa cuando no hay respuesta local del tumor.

Hay autores como Kroll y Toker (1) observan una regresión rápida del tumor con la QT, pero la reactivación del tumor se observa en los 6-12 primeros meses.

Autores como James E. Andrew, quien hizo una revisión de 230 casos, concluye que es difícil sugerir una terapia ya determinada de la enfermedad, y las recomendaciones para su manejo son basadas sobre nuestra interpretación y las conclusiones respecto a los casos disponibles.

Una terapeutica estandarizada deberá ser el resultado de un estudio prospectivo.

ESTUDIO REALIZADO

Planteamiento del problema:

El carcinoma de células de Merkel, o carcinoma neuroendócrino de la piel, es una entidad poco conocida en la Oncología general, y prácticamente desconocida para el Oftalmólogo, por esa razón hasta el momento no ha podido establecerse un criterio de manejo en base a estudios prospectivos.

Es importante dar a conocer la experiencia de dos casos documentados del servicio de Oftalmología, del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (H.O. C.M.N. SIGLO XXI)., en cuanto a su diagnóstico, y tratamiento.

Objetivo:

Se revisaron los expedientes y pacientes con diagnóstico de carcinoma de Merkel entre los años de 1990 y 1991.

Diseño:

Se realiza un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

Procedimiento:

Los sujetos de la investigación son los expedientes del archivo general del H.O. C.M.N. SIGLO XXI., con diagnóstico de carcinoma de células de Merkel palpebral.

Recursos:

Los únicos recursos utilizados son los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel palpebral., y el esfuerzo realizado por quien firma el trabajo.

Etica:

Los nombres de los pacientes quedan en el anonimato.

No es una investigación directa en humanos, por lo que se harán consideraciones al respecto.

Interpretación de los resultados:

Una vez obtenida la información, se ordena, de acuerdo a los criterios de la investigación.

DESCRIPCION DE LOS CASOS:

Caso 1:

Mujer de 69 años de edad, con antecedentes de estar bajo control médico por hipertensión arterial, y haber sido intervenida quirúrgicamente (comisurotomía mitral en 1980) por estenosis mitral.

La paciente es vista por primera vez en el servicio de Oftalmología del HO DEL CMN Siglo XXI, en agosto de 1990; en esa fecha dice tener un mes y medio de evolución con un tumor localizado al párpado superior izquierdo, de rápido crecimiento, asintomático, que fué tratado quirúrgicamente en dos ocasiones con diagnóstico de chalazión, el cual recidivó casi de inmediato.

La ptosis del párpado superior era el signo más relevante consecuencia en parte del gran volumen del tumor y el edema no refería dolor ni otros síntomas.

En la exploración oftalmológica: la agudeza visual del ojo derecho de 20/25 y en el ojo izquierdo de 20/30.

En el párpado superior izquierdo se observó: tumor de 21 x 14 mm, localizado en el tercio medio y externo, aparentemente interesaba todo el espesor, de color rojo violáceo, de superficie

multilobulada, semiduro, aspecto quístico, no afectaba la conjuntiva bulbar, el eritema que rodeaba al tumor se extendía a todo el párpado, el resto de la exploración ocular era normal.

En la región preauricular se detectó adenopatía compatible con metástasis. El diagnóstico clínico fue de : carcinoma de glándula sebácea vs carcinoma epidermoide con metástasis preauriculares. En una semana el tumor duplicó su volúmen, lo que hizo imposible cualquier posibilidad de cirugía conservadora, y se decidió por vaciamiento quirúrgico de la órbita izquierda con parotidectomía y biopsia de ganglio yugulodigástrico.

El estudio histopatológico se interpretó como carcinoma de glándula sebácea poco diferenciado con metástasis a parótida y ganglio yugulodigástrico.

Al efectuar la disección de ganglios parotídeos hubo ruptura capsular e invasión a tejido parotídeo adyacente, e invasión vascular por esta razón se complementó con radioterapia a la parótida a dosis de 50 Gy en 25 fracciones (sep. 1990).

En diciembre de ese año 1990, presenta un nódulo hacia la pared externa de la órbita con rápida extensión hacia la fosa temporal de ese mismo lado izquierdo, se escindió ampliamente con colocación de injerto libre de piel sobre la fosa temporal. En esa segunda ocasión, por microscopia de luz se descartó la posibilidad de carcinoma de glándula sebácea y hubieron de efectuarse estudios de microscopia electrónica e inmunohistoquímica tanto en la segunda biopsia así como en los especímenes primero diagnosticados como carcinoma de glándula sebácea. El diagnóstico definitivo fue de carcinoma neuroendócrino de la piel (carcinoma de células de

Merkel).

El día 25 de marzo de 1991, se observa nuevo tumor en el ángulo superointerno de la órbita izquierda, se hizo biopsia por aspiración que fue positiva para tumor neuroendócrino. Se dio tratamiento a la órbita y fosa temporal con radioterapia a dosis de 23 Gy con cobalto. Asintomática desde entonces hasta diciembre de 1991 en que se palpa nuevo ganglio yugulodigástrico que al examen histopatológico es positivo al mismo tumor, es tratado a base de radioterapia. En abril de 1992 permanece sin actividad tumoral únicamente refiere las secuelas de la radioterapia.

La paciente fue valorada por el servicio de Quimioterapia no aceptada por su edad y mal estado general.

Es importante señalar también que los límites quirúrgicos siempre mostraron escisión completa sin tumor en los bordes.

Caso 2:

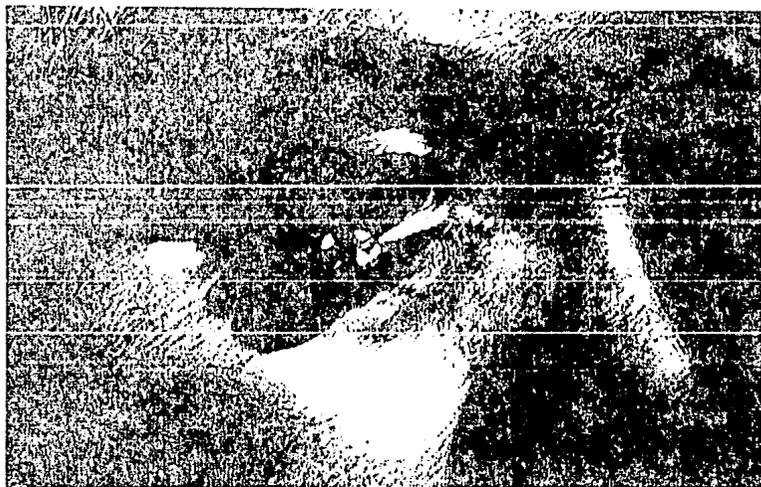
Mujer de 61 años de edad, con historia de tumor palpebral inferior derecho de 2 meses de evolución, se localiza al tercio externo de 9 x 8 mm, sésil, no fijo a planos profundos, de color rojo violáceo, multilobulado, no ulcerado de bordes bien limitados que se extiende discretamente hacia la conjuntiva; su aspecto es el de un tumor vascular.

El tratamiento quirúrgico fue de tipo conservador y consistió en escisión del tumor más plastia del párpado, el reporte del servicio de patología fue de : carcinoma de células de Merkel palpebral, sin tumor en límites quirúrgicos.

El tumor es conocido por los reportes de la literatura, y la experiencia de un caso, decidió el tratamiento complementario con radioterapia al párpado inferior y tejido circunvecino a dosis de 5625r, en 25 fracciones, antes del tratamiento no se detecta-



Caso 1



Caso 2

ron clínicamente metástasis locales, regionales ni a distancia. A cuatro meses del tratamiento con radioterapia evoluciona sin actividad tumoral y asintomática.

Discusión:

De los dos casos de carcinoma de células de Merkel descritos, el primero (caso 1), se ajusta a las características señaladas por la mayoría de los autores, ser de rápido crecimiento, metástasis tempranas a ganglios regionales (parotídeos y del cuello), su aspecto clínico no es patognomónico, y la posibilidad de confundirlo con una entidad igual de agresiva con tendencia a producir metástasis regionales, como lo es el carcinoma de glándula sebácea o el carcinoma epidermoide es un hecho. Llama la atención que inclusive la interpretación histopatológica inicial también haya sido errónea, esto coincide con el falso diagnóstico histopatológico reportado por Goepfert y colaboradores; (66%), cuando solo se usó la microscopía de luz.

La presencia de actividad tumoral (AT) a los cuatro y siete meses, así como metástasis al cuello causó desconcierto, pues no se conocía un tumor excepto el melanoma de los párpados con esa agresividad, lo que ameritó el uso de la radioterapia (RT). Candidata también a Quimioterapia (QT), no fue aceptada para ese tipo de tratamiento por mal estado general y edad.

En la actualidad la paciente vive sin AT. Algo que es importante mencionar es que de haber sido diagnosticado el tumor tanto clínica como histopatológicamente desde su inicio, el manejo habría sido más adecuado, y el pronóstico de antemano más favorable, pues a escasos dos años del inicio de su padecimiento no se conoce el desenlace, lo cierto es que la actitud no es

optimista, sobre todo si se toman en cuenta las estadísticas de autores como Charles L. Hitchcock, respecto a las metástasis que produce este tumor: arriba de 40% ,recurren localmente, 55%, desarrollan metástasis ganglionares locales, y 36%, dan metástasis a distancia.

Por otra parte los análisis de sobrevida de Kaplan-Meier no son irreales, muestra que a un año de seguimiento los promedios de sobre vida son de 88%; a dos años del 72%; y aproximadamente del 55% a los 3 años.

El segundo caso (caso 2), de acuerdo a su descripción clínica, parecería más un tumor de naturaleza vascular como un hemangioma, virgen a todo tratamiento, de color rojo violáceo, asintomático, se trató quirúrgicamente en forma conservadora más RT., complementaria. A cuatro meses de su tratamiento evoluciona asintomática sin AT., local ni regional.

Lo importante a señalar en este caso es que nuevamente por medio de la microscopia de luz y cortes por congelación en el estudio transoperatorio el patólogo diferió el resultado, para poder observarlo ultraestructuralmente y definir con técnicas de inmunohistoquímica la naturaleza correcta de ese tumor (carcinoma de células de Merkel), en tanto se contaba con el diagnóstico definitivo, el de ese momento fue carcinoma indiferenciado de células pequeñas.

Es necesario entonces el empleo de todos los recursos disponibles, para poder emitir diagnósticos precisos que permitan también tratamientos oportunos y acertados que mejoren el pronóstico. Por otra parte puede decirse que es posible que más de una vez, este tumor haya sido diagnosticado erróneamente y por

esa razón suficiente, su frecuencia real no sea conocida.

Conclusiones:

- 1.-El carcinoma de células de Merkel, o carcinoma neuroendócrino de la piel, es un tumor poco frecuente (0.25%), en los párpados, aunque por dificultad para diagnosticarlo clínica e histopatológicamente no se conoce su frecuencia real.
- 2.-Es un tumor más agresivo que el carcinoma de glándula sebácea y el carcinoma epidermoide, y un poco menor que el melanoma de los párpados.
- 3.-El diagnóstico correcto deberá ser el resultado de una adecuada evaluación clínica, de microscopia de luz, de microscopia electrónica y de estudios de inmunohistoquímica.
- 4.-La coexpresión de marcadores epiteliales y neuroendócrinos en carcinomas de células de Merkel es sugestiva de diferenciación neuroendócrina en una neoplasia de origen epitelial.
- 5.-Los resultados de inmunohistoquímica, apoyan el origen de células de Merkel para tumores de células de Merkel.
- 6.-Es un tumor sensible a la Quimioterapia y a la Radioterapia.
- 7.-Se esta de acuerdo con el criterio de Silva y colaboradores en usar la Radioterapia en las siguientes situaciones:
 - a) Cuando el tumor está próximo a los márgenes de la escisión .
 - b) Cuando hay evidencia histológica de invasión vascular.
 - c) Si hay metástasis ganglionares.
- 8.- El pronóstico en general es malo ,pero tambien esta en relación al volúmen del tumor y existencia de metástasis.
- 9.-No hay hasta el momento un criterio de tratamiento establecido como el mejor, todos los autores estan de acuerdo, que será el resultado de futuros estudios prospectivos.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.-Toker C. Trabecular carcinoma of skin. Arch Derm. 105:107-110;1972.
- 2.-Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of skin. An ultrastructural study. Cancer 42:2311-2321, 1978.
- 3.-Kirkham N, Cole M.D. Merkel cell carcinoma: a malignant neuroendocrine tumour of the eyelid. Br J Ophthalmol. 67: 600-603, 1983.
- 4.-Tero Kivela M.D., AND AHTI TARKKANEN, M.D. The Merkel Cell and Associated Neoplasm in the Eyelid and Periocular Region. SURVEY OF OPHTHALMOL: 35: 171-187, 1990.
- 5.-Goepfert H, Remmler D, Silva E, Wheeler B. Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. Arch Otolaryngol; 110: 707-712, 1984.
- 6.-Charles L. Hilchcock, M.D., PhD, Kirby I. Bland, M.D. Robert G. Laney III M.D. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin its Natural History, Diagnosis, and treatment. Ann Surg, 207:201-7
- 7.-George TK, D, Sant'Agnese PA, Bennett JM. Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer 56: 1034-1038, 1985.
- 8.-Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK, et al. Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin: treatment of primary, recurrent, and metastatic disease. Cancer 57:178-182, 1986.
- 9.-Charles K. Beyer, M.D., Max Goodman, M.D., G. Richard Dickersin, M.D. Merkel cell Tumor of the eyelid, A clinicopathologic Case Report Arch Ophthalmol 101:1098-1101, 1988.
- 10.-Mdrijkoningen, M.D., C. De Wolf-Poeters, PhD, E. Van

Limbergen, M.D. and V. Desmet, Ph.D. Merkel cell Tumor of the skin: an immunohistochemical study, Human Pathology, 17: 301-307, 1986.

11.- Lamping K, Fischer MJ, Vareska G, et al : A Merkel cell tumor of the eyelid. Ophthalmol; 90:1399, 1983.

12.- Jan Vincents Johannessen, M.D., and Victor E. Gould, M.D. Neuroendocrine skin carcinoma associated with calcitonin production: A Merkel cell carcinoma ? 11: 566-589, 1980.

ESTRADA
SALAS
LA
MAYOR