



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOPATOLOGÍA

CARCINOMA DE CELULAS DE MERKEL EN EL CENTRO
DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA (1995-2013)

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO

PRESENTADO POR: DRA. EDNA AZUCENA GAXIOLA ALVAREZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTACRUZ

ASESOR DE TESIS: DRA. GISELA NAVARRETE FRANCO

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

SINONIMIA: Se conoce también como tumor de Toker, carcinoma trabecular, tumor neuroendocrino primario de la piel, carcinoma de células pequeñas de la piel, carcinoma de células pequeñas indiferenciadas, tumor cutáneo de células pequeñas y cáncer anaplásico de la piel^{2,5}

DEFINICIÓN:

El Carcinoma de Células de Merkel (CCM) es una neoplasia cutánea poco frecuente pero muy agresiva, habitualmente de personas de la 3ra edad, que muestra una diferenciación neuroendocrina.¹

HISTORIA:

Las células de Merkel fueron descritas inicialmente por Friedrich Merkel en 1875 como células claras asociadas con fibras nerviosas.² Merkel asumió que estas células de estaban involucradas en la sensibilidad y las llamo tastzellen o células del tacto. ⁶

El CCM fue descrito por Toker en 1972 al describir 5 casos que histológicamente presentaban trabeculas anastomosadas y nidos de celulas por lo que empleo el termino "Carcinoma trabecular de la piel". En un comienzo se consideraba que era un tumor indolente con bajo potencial maligno. No fue hasta 1978 cuando Tang y Toker describieron la presencia de granulos intracelulares neurosecretoras, que sugirieron la asociación entre el carcinoma trabecular y las células de Merkel. Desde entonces muchas observaciones inmunohistoquimicas y ultraestructurales, incluida la presencia de citoqueratina 20, han corroborado la idea de que estas células son las precursoras del carcinoma de células de Merkel.

HISTOGENESIS

Las células de Merkel se cree que funcionan como mecanorreceptores de adaptación lenta en la capa basal de la epidermis, y corresponden al sistema APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation system). Argumentos sobre que las células de Merkel sean las células de origen para el CCM incluyen que las células de Merkel son las únicas células que tienen los gránulos electrodensos que están presentes en el CCM .

Sin embargo numerosos reportes identifican células epiteliales y elementos sarcomatosos en algunos CCM sugestivo de que el MCC puede derivar de células epidérmicas totipotenciales, capaz de diferenciar a diferentes líneas celulares. Recientemente, las dos hipótesis han sido ligadas cuando Van Keymeulen y colaboradores demostraron que Las células de Merkel de los mamíferos se desarrollan de células epidérmicas mas que de progenitores de la cresta neural.

EPIDEMIOLOGÍA:

El CCM es una entidad poco frecuente. La literatura mundial ha reportado 2000 casos en las ultimas 3 décadas. La incidencia anual es de 0.15 a 1.44 casos por 100,000 habitantes. La mayoría de los casos se presentan en pacientes mayores de 65 años. Predomina en hombres radio 1.5 a 2:1 y es más frecuente en blancos. En pacientes inmunocomprometidos que desarrollan CMM la edad de presentación es 10 años antes comparado con la edad promedio del diagnostico.^{1,2} De 1986 a 2001, la incidencia de CCM en los Estados Unidos se ha triplicado, y aproximadamente 1500 casos nuevos son diagnosticados cada año.

ETIOPATOGENIA:

En la actualidad se cree que el CCM se origina de una célula neuroendocrina que se encuentra en la capa basal de la epidermis y funciona como mecanoreceptor tipo I,² otros autores sugieren que deriva de células de origen epidérmico como los queratinocitos.¹

Existen varios factores de riesgo que contribuirían a su desarrollo, entre los cuales destacan:

- Exposición solar y radiación ultravioleta. El CCM se presenta principalmente en zonas expuestas a los rayos UVB, lo cual se ha relacionado con mutaciones en la proteína p53 causadas por dicha radiación⁵. Además se observa mayor incidencia en pieles blancas y en pacientes que han recibido terapia PUVA o metoxaleno²
- Inmunosupresión
- Coexistencia con otras enfermedades malignas. Se ha descrito asociación con otras neoplasias de piel, como el carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y otras enfermedades hematológicas malignas como la leucemia linfocítica crónica. La aparición del CCM puede ser antes, durante o después de la presentación de estas enfermedades.²
- Exposición a arsénico²
- Anormalidades cromosomales.

En 2008 un poliomavirus previamente desconocido, designado Poliomavirus de células de Merkel (MCV), se encontró en tumores MCC; las secuencias de DNA de este virus se detectaron en 8 de 10

tumores MCCC (80%), comparado con solo 4 (16%) en las 25 muestras de piel control.

ASPECTOS MOLECULARES

Se han propuesto varias anomalías cromosómicas en CCM. La Deleción en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36) se ha asociado frecuentemente a CCM Se han sugerido mutaciones en el gen p73 y p53 ¹

Otra posibilidad es la perdida de heterocigosidad en el cromosoma 3p211

MANIFESTACIONES CLINICAS:

No existe un patron clínico caracteristico que sugiera un CCM₂

Las áreas más frecuentes son las expuestas al sol, ocurriendo en la cabeza y cuello en 50% de los casos, extremidades en 40% y el tronco y genitales en 10% de los casos ^{1,2}

Con menor frecuencia se observa en mucosas perianal, nasal, oral, faríngea y laríngea, siendo las localizaciones en vulva y pene las de peor pronóstico.²

Morfologicamente es por lo general una neoformación solitaria, roja o azulada, firme, no dolorosa,^{9,10} También existe la presentación de una neoformación subcutánea con piel suprayacente intacta. ¹¹

El tamaño de los tumores usualmente es menos de 20mm pero puede variar de 2mm a 200mm.⁵

En la mayoría de los casos las lesiones con que se manifiesta el CCM son asintomáticas (88%)³⁸ y el paciente consulta al médico debido al rápido crecimiento en pocas semanas o meses de dichas lesiones.

El 63% de los pacientes experimenta un rápido crecimiento de la lesión primaria en tres meses³⁸.

Aunque CCM ha mostrado predilección por áreas fotoexpuestas, la exposición solar no ha demostrado ser un factor de riesgo definitivo.¹

CCM es un tumor agresivo. Se disemina a la piel en 28%, nódulos linfáticos 27%, hígado 13% pulmón 10%, hueso 10% y cerebro 6%¹.

La piel y los ganglios linfáticos corresponden al para 60% de las metástasis. Se han reportado casos en donde CCM ocasiona síndrome de vena cava superior^{22,23} o complicaciones paraneoplásicas (Eaton –Lambert síndrome) ^{24,25}

DIAGNOSTICO:

El primer paso luego de la identificación de la lesión en la piel es la realización de una biopsia con lo cual se obtiene la confirmación histológica.⁴²

El diagnóstico definitivo se confirma mediante secciones teñidas con hematoxilina-eosina y con tinciones inmunohistoquímicas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL CLINICO:

La hipótesis diagnóstica de CCM generalmente no se plantea como primera opción. En la mayoría de los pacientes, se postulan otras

patologías como quistes epidérmicos en un 32%, lipoma 6%, dermatofibroma o fibroma 4% y lesión vascular en un 4%³⁸.

HISTOLOGÍA:

EPIDERMIS:

La epidermis suprayacente esta ulcerada en casi un 20% de los casos.

En ocasiones hay hiperplasia epidérmica.

El contacto del tumor con la epidermis es excepcional, pero si la lesión la invade, podría haber colecciones de células tumorales a ese nivel. En cerca del 10% de los casos existe diseminación intraepidérmica. Incluyendo microabscesos tipo Pautrier.

Ocasionalmente la epidermis muestra queratosis actínica y carcinomas epidermoides coexistentes, rara vez carcinomas basocelulares y fibroxantomas atípicos.

DERMIS

El tumor se localiza comúnmente en la dermis, es poco diferenciado y frecuentemente se extiende a tejido celular subcutáneo, puede infiltrar fascia y músculo.

El tumor se compone de células pequeñas, redondas a ovales, de tamaño uniforme (dos o tres veces más grandes que un linfocito maduro), Los núcleos son ovoides vesiculados con cromatina finamente dispersa, puede notarse moldeado nuclear. Los nucleolos son pequeños y pueden ser múltiples.

El citoplasma es escaso y anfófilico y los bordes celulares están vagamente definidos.

Existe actividad mitótica marcada y pueden existir cuerpos apoptóticos. La infiltración linfática y vascular son comunes y son marcadores pronósticos importantes. El carcinoma neuroendocrino puede estar rara vez acompañado de depósitos de amiloide y

proliferación vascular glomeruloide. Ocasionalmente puede acompañarse de la formación de folículos linfoides.

Otras características incluyen necrosis focal, en particular en los tumores grandes, infiltrado disperso de linfocitos y en ocasiones de células plasmáticas. La displasia estromal es un hallazgo raro. Las células tumorales pueden ser grandes en las recidivas tras radioterapia. Son poco comunes las pseudorosetas. Rara vez, existe diferenciación ductal o ecrina así como sarcomatosa y melanocítica. En algunos tumores las células pueden adoptar patrón fusiforme.

Las características histológicas de mal pronóstico incluyen: tamaño tumoral más de 5mm, grosor más de 5mm, patrón infiltrativo difuso, invasión de tejido celular subcutáneo y estructuras profundas, invasión linfovascular y la presencia de un infiltrado linfocítico denso.

Existen variedades o subtipos histológicos: trabecular, intermedia y de células pequeñas.

El patrón trabecular es el menos común y consiste en listones delicados de células uniformes que frecuentemente muestran moldeamiento nuclear (arreglo paralelo de las membranas nucleares). La variante intermedia es la más común y se compone de nódulos y capas difusas de células tumorales con núcleo acuoso, vesicular, que contienen un nucleolo pequeño. El citoplasma es poco abundante. La disección de la colágena y el moldeamiento nuclear son comunes. Los focos de necrosis son comunes y puede existir amplia apoptosis. La variedad de células pequeñas se compone de células hipercromáticas con apariencia de avena, que frecuentemente muestra apariencia de artefactos estrellados.

INMUNOHISTOQUÍMICA

El CCM expresa marcadores neuroendocrinos y para citoqueratinas epiteliales^{48,53}, los cuales permiten diferenciarlo de otros tumores. La enolasa neuroespecífica es el marcador más constante (60-100%) descrito en el CCM^{41,53}. Dentro de las citoqueratinas (CK) es predominante la citoqueratina 20 (CK20) la cual es positiva en el 97% de los casos^{41,53}. Su patrón que se describe como perinuclear confirma el diagnóstico. en 5-25% de los CCM son negativos para CK 20.

El antígeno de membrana epitelial (EMA)⁴ y BEP – EP4 también pueden expresarse en el CCM. El CCM es negativo para S100 y para antígeno común de leucocitos⁴⁷.

El factor de transcripción tiroidea TTF-1 que es típicamente negativo, ayuda a distinguir las lesiones primarias de metastasis cutaneas de carcinoma de celulas pequeñas bronquiales.

Un Marcador estandar usado en el diagnostico de tumores neuroendocrinos es la enolasa neural especifica. Mas recientemente los marcadores usados en el diagnostico de MCC son CD56 y NCAM. La cromogranina A es otro marcador representativo en el diagnostico de tumores endocrinos. El carcinoma de celulas de Merkel presenta reaccion positiva a la cromogranina A. Marcadores neuroendocrinos recientemente descritos incluyen Proteinas asociadas al microtubulo que forman parte de un citoesqueleto tubular de proteinas en el SNC y periferico. EL marcador MAPs 2 es mas sensible y especifico. Liu et al. encontro positividad para MAPS-2 en todos los pacientes con MMC mientras el marcador CK-20 no se encontro concluyente en todos los

casos. EN general podemos decir que el MCC se muestra como un tumor neuroendocrino.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL HISTOLOGICO

En el diagnóstico diferencial histológico se deben considerar El espectro de tumores de células redondas, pequeñas, basofílicas Entre los que se incluyen Carcinoma metastásico de células pequeñas de pulmón, carcinoma aneural pobremente diferenciado, linfoma linfoblástico, neuroblastoma metastásico primario, tumor de Ewing, melanoma y carcinoma espinocelular pobremente diferenciado. La diferencia se realiza en base a la inmunohistoquímica EN general reactividad para CK 20, ausencia de CK7 y TTF-1 y expresión de ENE favorece el dx de CCM

ESTADIFICACIÓN

Todos los pacientes con CCM confirmados histológicamente, deben ser evaluados con estudios de imagen para evaluar la extensión de la enfermedad. La evaluación incluye un examen de toda la piel, radiografía de tórax (para excluir carcinoma pulmonar de células pequeñas). Tomografía computada de tórax, abdomen, y pelvis son necesarias para detectar metástasis. La tomografía de cabeza se debe realizar en pacientes con síntomas. La tomografía con emisión de positrones ha sido utilizada en algunos estudios de evaluación de CCM y puede ser útil para estadificación y seguimiento. Se han propuesto varios sistemas de estadificación el más reciente.

Puntuación	Características
T1	Tumor primario menor o igual a 2cm de diámetro
T2	Tumor primario mayor o igual a 2cm de diámetro
N0	Ganglios regionales negativos
N1	Ganglios regionales positivos
M0	No enfermedad metastásica a distancia
M1	Enfermedad metastásica a distancia
Estadio	Combinación TNM
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	Cualquier T, N1, M0
IV	Cualquier T, cualquier N, M1

M: metástasis, N: nódulo, T: tumor.

Datos de Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol 2005; 23(10):2300-9

PRONOSTICO

La tasa de recurrencia de CCm es del 55% al 70%, más frecuentemente en el sitio de la lesión primaria o en el ganglio linfático. La mayoría de las recurrencias aparecen entre los primeros 6-12 meses después de el diagnóstico inicial ⁵

Factores de buen pronóstico ^{9,10,13,26,33,34}

Diagnóstico en estadios iniciales.

Ausencia de compromiso de linfonodos.

Localización de la lesión primaria en cabeza o cuello

Tumor de menos de 2 cm de diámetro.

Sexo femenino.

Ausencia de comorbilidad.

Factores de mal pronóstico^{39,41}:

Estadios III y IV en el momento del diagnóstico de la enfermedad o estadio I y II que

que se diseminen durante su evolución

Características histológicas (alto índice mitótico o positividad Ki67 e invasión vascular y linfática)

Gran tamaño tumoral (mayor a 2 cm).

Localización en piernas, cabeza y cuero cabelludo (probablemente debido a la resección con menores márgenes por razones estéticas o funcionales) y mucosas.

La magnitud de la afección linfática y la profundidad de la invasión son predictores de el desenlace de la enfermedad. ³² El pronóstico a largo plazo es pobre, pero cuando el CCM es tratado agresivamente con cirugía y radioterapia regional, pacientes pueden tener una oportunidad de curar de 50% ³⁵

TRATAMIENTO

El manejo del CCM requiere un enfoque multidisciplinario. Habitualmente, se indica escisión quirúrgica amplia^{45,49} radioterapia postoperatoria⁵⁰ y se sugiere biopsia del linfonodo centinela. ¹

El tratamiento local es quirúrgico, se recomienda una resección amplia con 2 a 3 cm de margen libre.. La microcirugía de Mohs permite reducir los márgenes a 1,5 cm. ^{42,44}

La resección linfonodal ha demostrado disminuir la metástasis a distancia, pero no se ha establecido aún su efecto en la supervivencia⁴². La biopsia del linfonodo centinela ha mostrado ser muy útil en la determinación del estadio de la enfermedad, tratamiento y pronóstico.

39,44

La radioterapia postoperatoria en el lugar de la lesión primaria, en los linfonodos regionales y en los linfonodos positivos en la enfermedad diseminada (con o sin resección de linfonodos), disminuiría en la mayoría de los pacientes la recurrencia de la enfermedad, y también ayudaría en los casos en que la resección total del primario no es posible. ^{42,44,50}

El uso de quimioterapia (QMT) aún no está recomendada como protocolo de tratamiento y a pesar de que algunos CCM son quimiosensibles no existen experiencias que demuestren una real utilidad. El esquema que más se recomienda en la literatura es la combinación de carboplatino y etoposide.

Considerando los estadios del CCM se proponen las siguientes alternativas terapéuticas⁴³:

-Estadio I: Cirugía con resección amplia mediante cirugía convencional o técnica de Mohs más radioterapia postoperatoria. En la mayoría de los estudios se recomienda el uso de la biopsia del linfonodo centinela. Con este esquema se ha visto una supervivencia a 5 años de 64%. La disección electiva de linfonodos es el único factor que afecta y aumentaría la supervivencia libre de enfermedad. La radioterapia sigue siendo recomendada para el control

locorregional aunque no asegura la ocurrencia de diseminación a distancia (36%). La microcirugía de Mohs es considerada la mejor opción del control del primario (menos recurrencia local) y su rendimiento se optimiza si se añade radioterapia. Se ha establecido que la recurrencia local aumenta cuando no se han logrado márgenes adecuados y no se ha complementado con radiación postoperatoria. En general reciben rangos de 30 a 70 Gy o de 45 a 50 Gy de radioterapia. La QMT continúa teniendo un uso experimental.

- Estadio II: Debe considerarse la resección quirúrgica de la lesión primaria, disección linfonodal y radioterapia (50 a 60 Gy) en el sitio del primario y en los territorios linfonodales regionales. La quimioterapia debe ser considerada juiciosamente y sólo en pacientes de alto riesgo.
- Estadio III: Los órganos más afectados por metástasis del CCM son hígado, hueso, pulmón, cerebro y piel. El tratamiento consiste en quimioterapia (para pacientes con enfermedad generalizada o enfermedad local avanzada), radioterapia paliativa (en hueso, cerebro y piel) y si es posible cirugía en algunos casos⁴³. El pronóstico de estos pacientes es ominoso, se estima una sobrevida de alrededor de 8 meses entre el diagnóstico y la muerte.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia , características epidemiologicas, clinicas e histopatologicas del carcinoma de Celulas de Merkel en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" en el periodo comprendido de 1995 a 2013?

JUSTIFICACIÓN

El carcinoma de celulas de Merkel es una neoplasia cutanea poco frecuente, agresiva y usualmente fatal. Generalmente se presenta como una lesión de apariencia banal y el diagnostico es rara vez sospechado al momento de la biopsia. En cambio el estudio histopatologico es muy importante ya que es el unico elemento fidedigno y caracteristico para realizar el diagnostico. A nivel mundial se reporta el incremento en la incidencia de CCM y el descubrimiento de una posible asociación viral,por lo que el interes en CCM ha escalado rapidamente.

No existen estudios de prevalencia sobre este tumor en población Mexicana; razon por la que surge la inquietud de conocer este dato en el Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" que se considera un centro de referencia en enfermedades cutaneas, y describir sus características tanto clinica como histopatologicas en nuestra población.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Estimar la frecuencia , de el carcinoma de celulas de Merkel del total de biopsias registradas de 1955 a 2012 en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua" a través del estudio histopatológico del total de biopsias enviadas.

Objetivos secundarios

Identificar las características epidemiológicas,clínicas, de correlación clínico patologica e inmunohistoquimica de el carcinoma de celulas de Merkel.

MATERIAL Y METODOS

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Se seleccionarán los expedientes de pacientes con diagnóstico histológico de enfermedad de Carcinoma de Celulas de Merkel. De todas las biopsias de un periodo de 18 años 1995 a 2013. Se obtendrán los siguientes datos: número de expediente y de estudio histológico, sexo, edad, descripción clínica, tiempo de evolución y diagnostico clínico de envío, asociación a otras neoplasias.

Revisaremos las laminillas correspondientes teñidas con Hematoxilina y Eosina (Tinción de rutina). Se recolectaran los bloques de parafina correspondientes a dichos pacientes y se analizaran con métodos inmunohistoquimicos para Citoqueratina 20, Enolasa neural especifica, y Factor de transcripción tiroides (TTF-1).

Las características histológicas a considerar son las siguientes:

HISTOLOGIA:
SUBTIPO HISTOLOGICO
TRABECULAR
INTERMEDIO
CELULAS PEQUEÑAS
FORMAS MIXTAS

INVASION DERMICA (NIVEL COMO TIPO CLARK)
INVASION EPIDERMICA (PAGETOIDE O SIMULA MICROABCESOS
DE PAUTRIER)
CELULAS APOPTOTICAS
CELULAS PALIDAS CITOPLASMA ACUOSO
NUCLEOS REODONDOS SAL Y PIMIENTA
COMPONENTE ESCAMOSO
ULCERACION
ELASTOSIS SOLAR
PATRON DE CRECIMIENTO NODULAR O INVASIVO

OTRO TUMOR EN HISTOLOGIA ASOCIADO
MASTOCITOS INTRATUMORALES
INVASION ANGIOLINFATICA
NODULOS LINFOIDES

CK20 (PATRON DOT LIKE): PATRON
ENOLASA NEURAL ESPECIFICA: PATRON

DISEÑO

Se propone un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

Criterios de inclusión

Biopsias y expedientes de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células de Merkel.

Criterios de no inclusión

Biopsias con diagnóstico histológico diferente a la entidad de estudio.

VARIABLES Y CRITERIOS DE EVALUACIÓN

VARIABLE INDEPENDIENTE

Biopsias de enero de 1995 a Junio de 2013

VARIABLE DEPENDIENTE

Biopsias con resultado histopatológico de carcinoma de células de Merkel.

VARIABLES DE INTERES SECUNDARIO

EDAD

SEXO

TIEMPO DE EVOLUCION

TOPOGRAFIA

MORFOLOGIA

SINTOMAS

TAMAÑO DEL TUMOR

NO DE TUMORES

DX DE ENVIO

ENFERMEDADES ASOCIADAS (OTROS CA)

PAC INMUNOSUPRIMIDO??? TRANSPLANTES, VIH, FARMACOS

INMUOSUPRESORES

GANGLIOS?

Tiempo y lugar

Se revisaran los estudios histopatológicos del servicio de Dermatopatología del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" del periodo comprendido de 1995 a 2013

ANALISIS ESTADISTICO

RECURSOS

MATERIALES

Microscopio de luz, registros, laminillas y bloques de parafina del laboratio de dermatopatología del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua". Estudio de inmunohistoquímica por parte del servicio de Patología del Instituto Nacional de Cancerología INCAN. Programa SPSS, computadora.

HUMANOS

Dra. Edna Azucena Gaxiola Alvarez. Investigador Principal

Dra. Gisela Navarrete Franco. Investigador Responsable

Dra. Maribet Gonzalez Gonzalez. Investigador Asociado

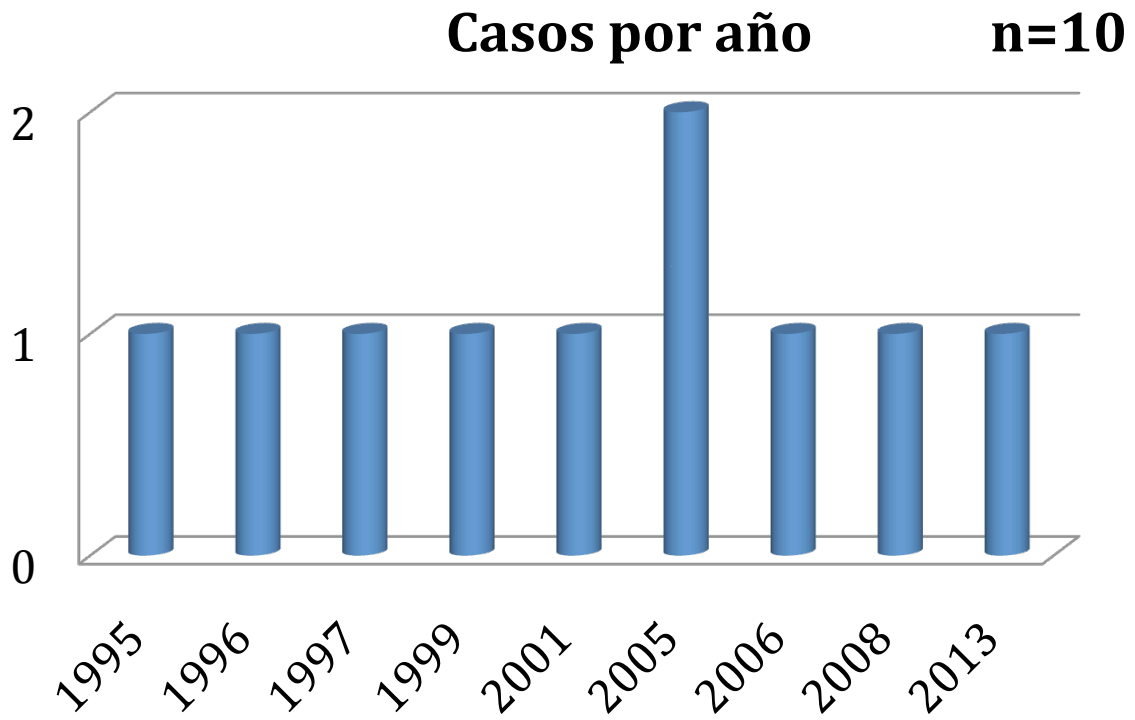
Dr. Hector Aquiles Maldonado Investigador Asociado

RESULTADOS

De un total de 47,598 biopsias registradas en 19 años, periodo comprendido entre 1995-2013: 10 correspondieron a diagnostico de Carcinoma de células de Merkel, que representa una prevalencia de 2 casos por cada 10,000 biopsias (0.0002).

Años en los que se diagnosticaron casos de Carcinoma de Celulas de Merkel.

AÑOS	CASOS	NO BIOPSIAS POR AÑO	PREVALENCIA x10000
1995	1	2632	4 (0.00037)
1996	1	3123	3 (0.00032)
1997	1	2800	3 (0.00035)
1999	1	2689	3 (0.00037)
2001	1	2673	3 (0.00037)
2005	2	2983	3 (0.00067)
2006	2	3022	6 (0.00066)
2008	1	2479	4 (0.00040)
2013	1	1090	9 (0.00091)



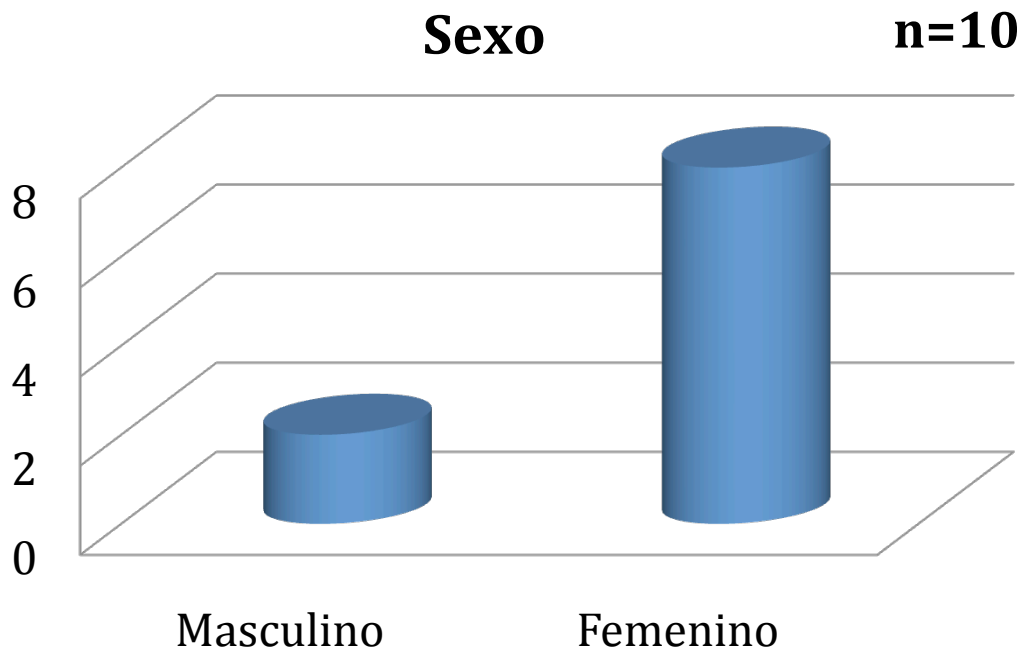
Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

DATOS CLINICOS Y DEMOGRÁFICOS

SEXO

Se observó predominio en el sexo femenino, ya que de los 10 pacientes reclutados 8(80%) correspondieron a mujeres y 2 (20%) a hombres.

Frecuencia y Correlación clínico patológica del Merkeloma en el CDP 1995-2013



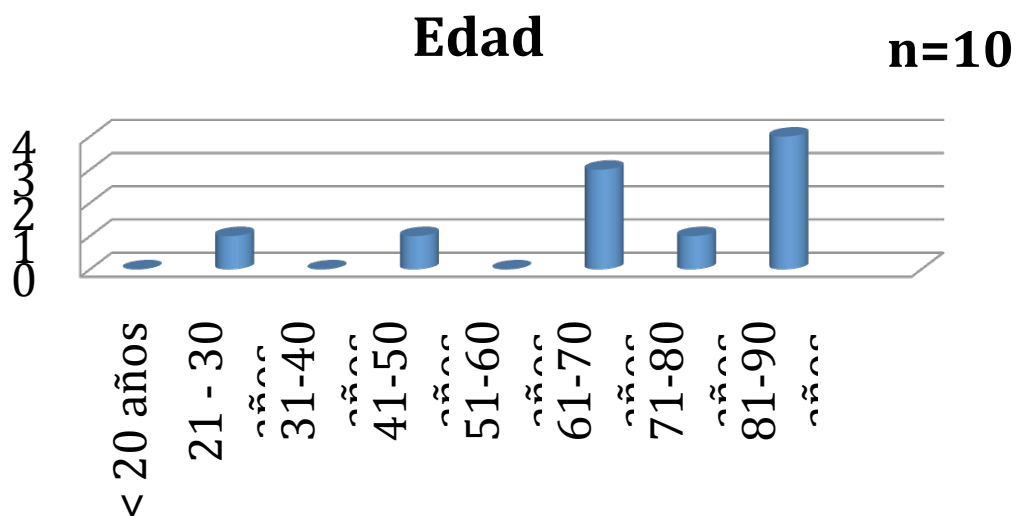
Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

EDAD

La edad de presentación del Carcinoma de Celulas de Merkel correspondió a la publicada en la literatura, pues se obtuvo un pico de presentación comprendido entre los 60 y 90 años con 8 casos (80%).

EDAD DE PRESENTACIÓN	NUMERO DE CASOS
<20 años	<20 años
21-30	1 (9.09%)
31-40	0
41-50	1(9.09%)
51-60	0
61-70	3 (27.27%)
71-80	1(9.09%)
81-90	4 (36.36%)

Frecuencia y Correlación clínico patológica del Merkeloma en el CDP 1995-2013



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

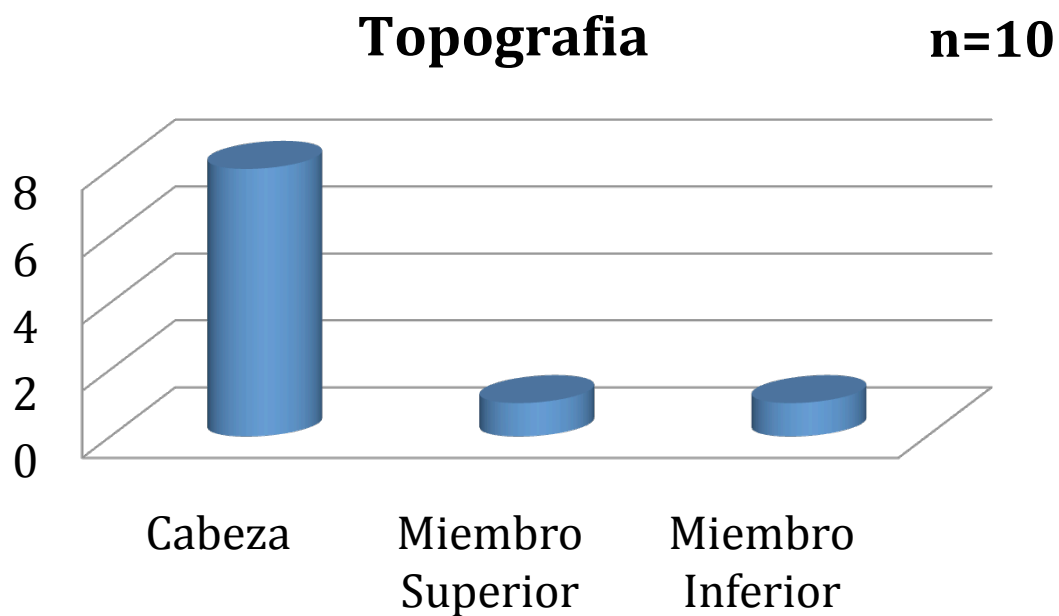
CARACTERISTICAS CLINICAS

TOPOGRAFIA

La topografía mas frecuente fue la cabeza con 8 casos (80%) y de esta la zona la cara con 3 casos en región malar

TOPOGRAFIA	NUMERO DE CASOS
CABEZA	8 (80%)
MIEMBROS SUPERIORES	1 (10%)
MIEMBROS INFERIORES	1 (10%)

Frecuencia y Correlación clínico patológica del Merkeloma en el CDP 1995-2013

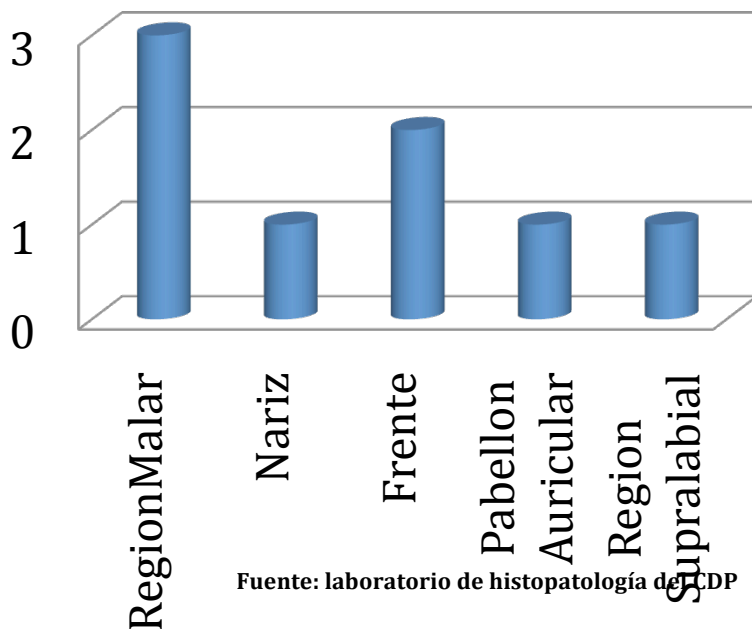


Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

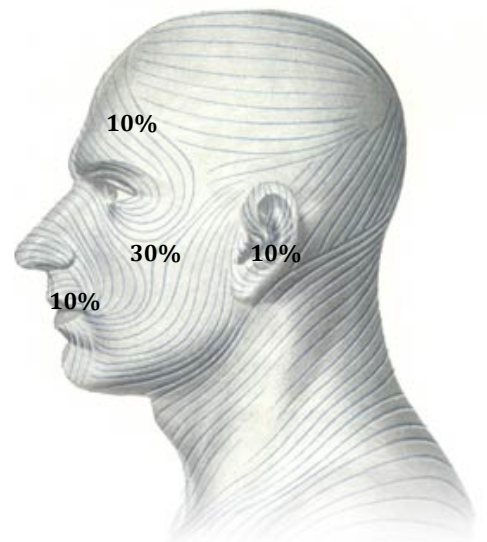
DE LA CABEZA	NUMERO DE CASOS
REGION MALAR	3 (30%)
NARIZ	1 (10%)
FRENTE	1(10%)
PABELLON AURICULAR	1(10%)
REGION SUPRALABIAL	1(10%)
PIEL CABELLUDA	1(10%)

Frecuencia y Correlación clínico patológica del Merkeloma en el CDP 1995-2013

Casos localizados a la Cabeza n=10



Fuente: laboratorio de histopatología de CDP

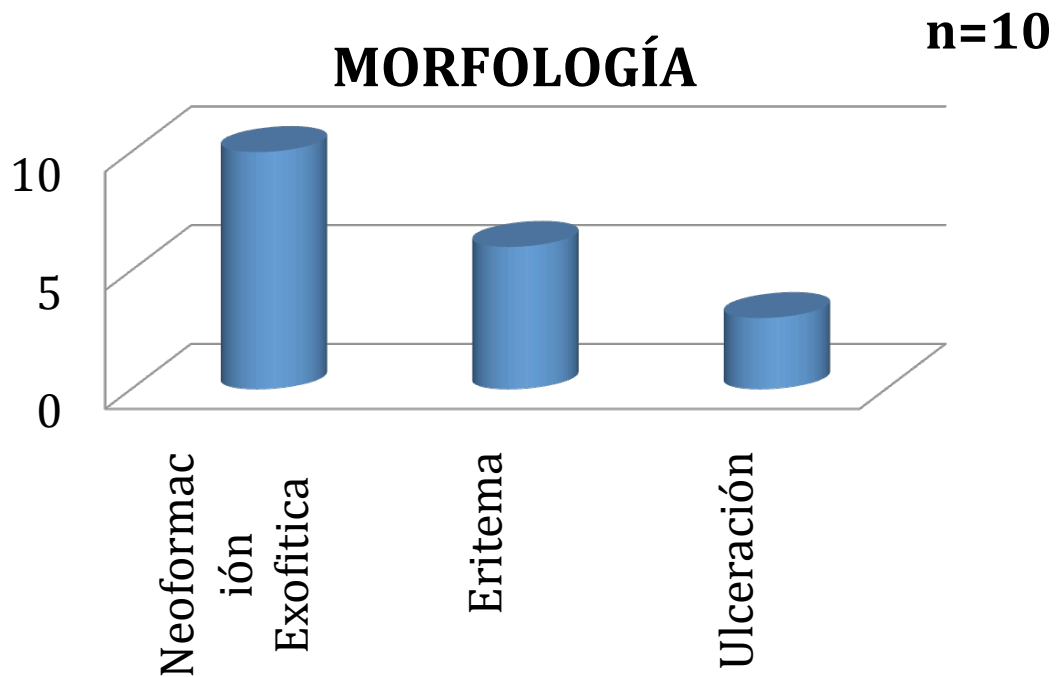


MORFOLOGIA

La morfología fue similar en los 10 casos: Neoformaciones exofíticas (100%), de estas 6 (60%) eran eritematosas y 3 (30%) ulceradas.

El tamaño mínimo de las lesiones fue de 0.5 y el máximo de 2.7cm con una media de 1.6cm. La forma de presentación más frecuente fue la solitaria con 90% de los casos.

MORFOLOGIA	NUMERO DE CASOS
NEOFORMACIÓN	10 (100%)
ERITEMA	6 (60%)
ULCERACIÓN	3 (30%)
TAMAÑO	0.5 A 3 MEDIA (1.6)
NEOFORMACION UNICA	9 (90%)
NEOFORMACIONES MULTIPLES	1 (10%)

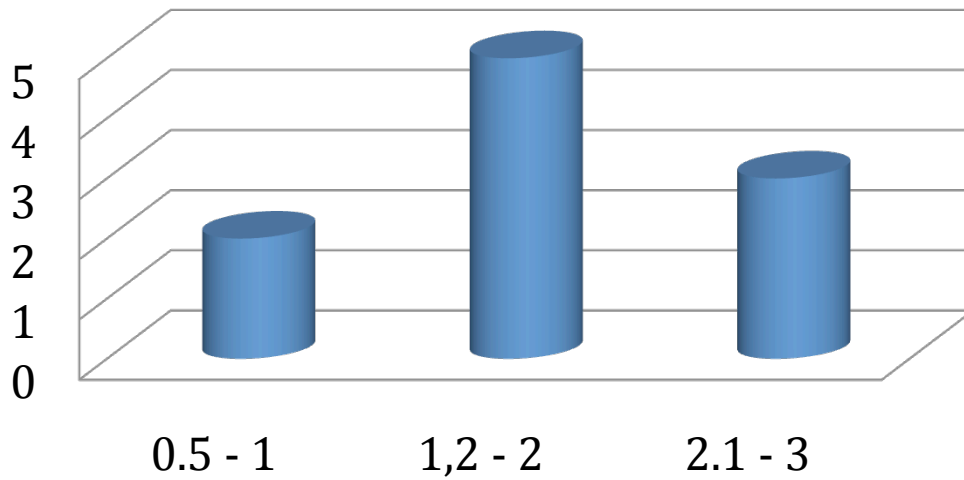


Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

MORFOLOGÍA

Tamaño en cm

n=10



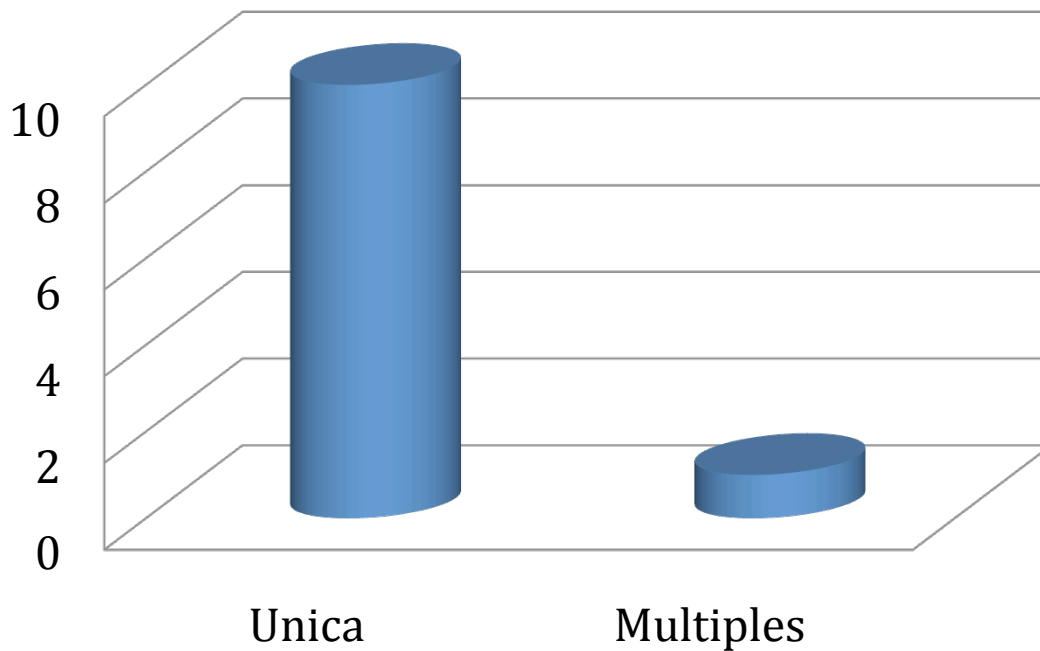
Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

Frecuencia y Correlación clínico patológica del Merkeloma en el CDP 1995-2013

MORFOLOGÍA

Numero de Lesiones

n=10



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

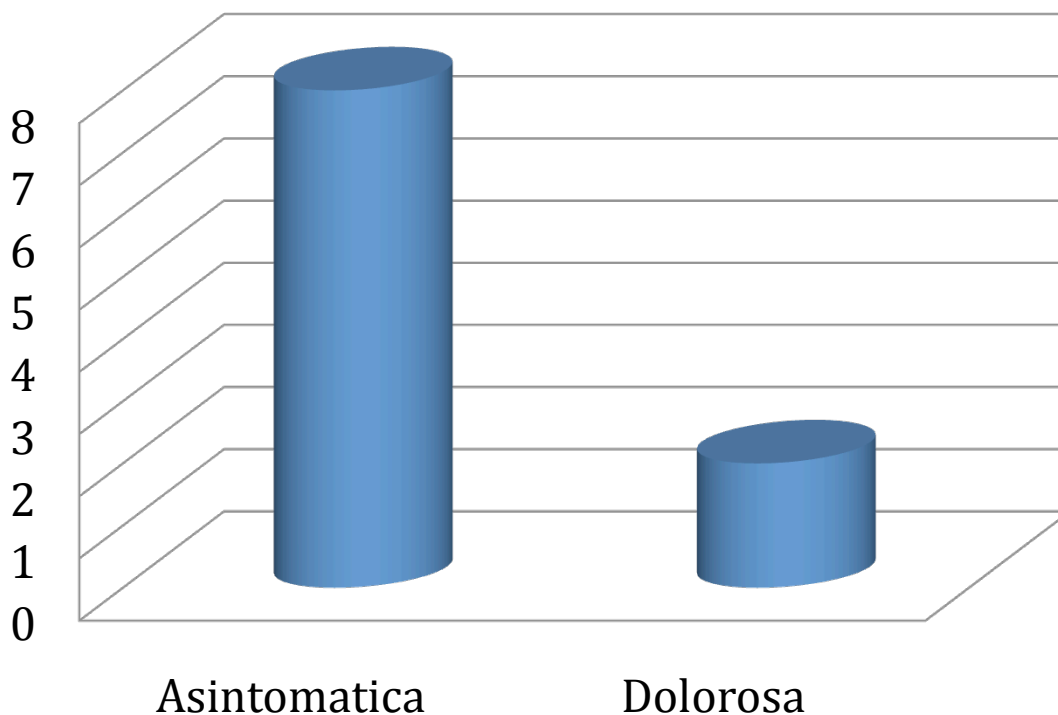
SINTOMAS ASOCIADOS

El síntoma asociado fue dolor en 20% de los casos

SINTOMATOLOGIA	NUMERO DE CASOS
ASINTOMATICAS	8(80%)
DOLOROSAS	2(20%)

Sintomatología

n=10



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

TIEMPO DE EVOLUCIÓN

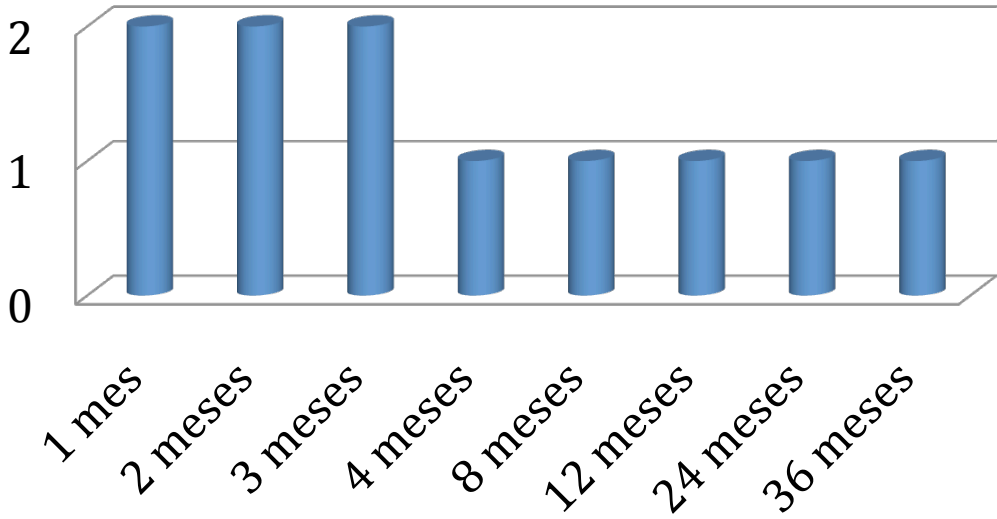
El tiempo de evolución osciló entre 1 y 36 meses. Teniendo 8 de los casos (80%) una evolución menor a un año.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN	NUMERO DE CASOS
1M	2 (18.18%)
2M	2 (18.18%)
3M	2 (18.18%)

4M	1 (9.09%)
8	1 (9.09%)
12	1 (9.09%)
24	1(9.09%)
36	1(9.09%)

Frecuencia y Correlación clínico patológica del Merkeloma en el CDP 1995-2013

Tiempo de Evolucion **n=10**



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

CORRELACIÓN CLINICO PATOLOGICA

Solo en 1 de los casos (10%) se pensó el diagnostico clínico de Carcinoma de Células de Merkel,el resto fueron enviados con otros diagnósticos, principalmente como Proceso linfoproliferativo (40%).

CORRELACIÓN CLINICO PATOLOGICA	
DX DE ENVIO	NUMERO DE CASOS

PROCESO LINFOPROLIFERATIVO 4 (40%)

FIBROSARCOMA 1 (10%)

CARCINOMA ESPINOCELULAR 1 (10%)

CARCINOMA BASOCELULAR 1 (10%)

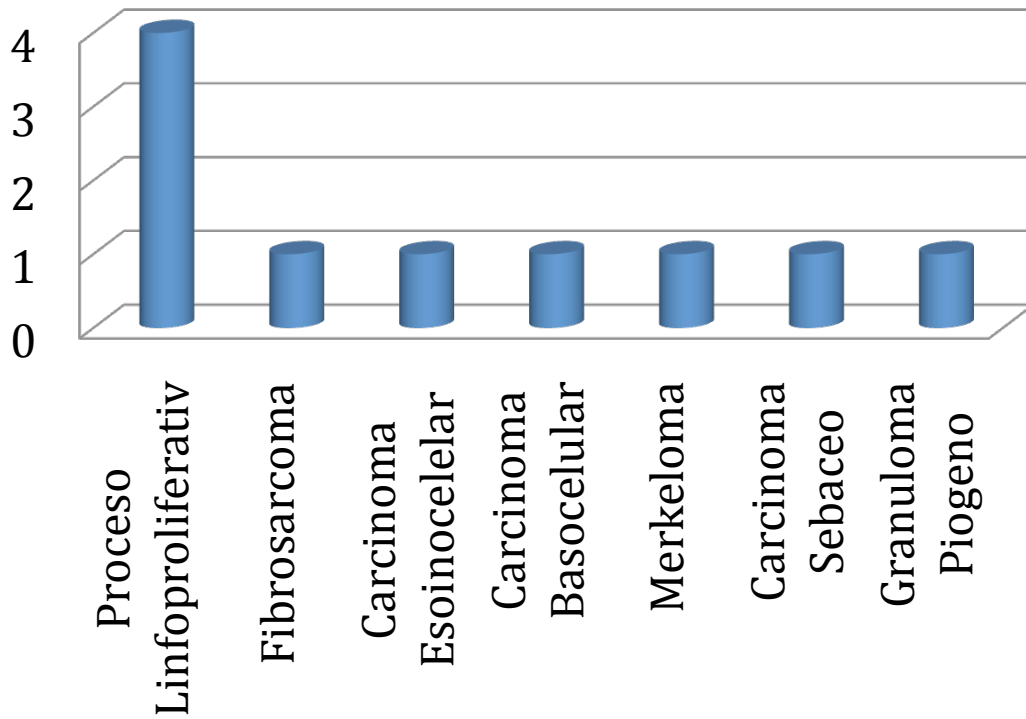
MERKELOMA 1 (10%)

CARCINOMA SEBACEO 1 (10%)

GRANULOMA PIOGENO 1 (10%)

Frecuencia y Correlación clínico patológica del Merkeloma en el CDP 1995-2013

Correlación Clínico Patológica n=10



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

DATOS HISTOLOGICOS.

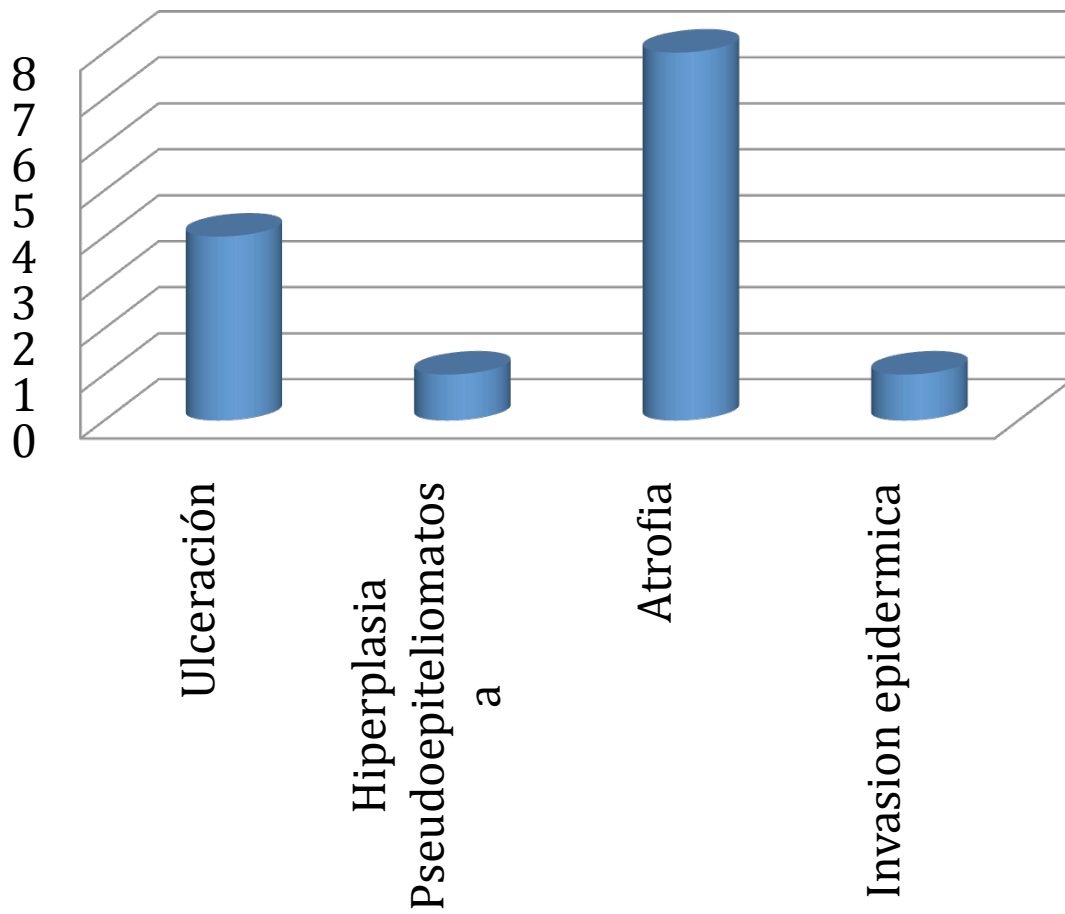
Datos histologicos epidermicos :

El hallazgo epidérmico mas frecuente fue la atrofia en 8 casos (80%), seguido de la ulceración en 4 casos (40%). Solo un caso presentó hiperplasia pseudoepiteliomatosa y uno más mostro invasión epidérmica.

EPIDERMICOS	
ULCERACIÓN	4 (40%)
HIPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA	1(10%)
ATROFIA	8 (80%)
INVASION EPIDERMICA	1 (10)

*Ninguno de los pacientes presento: Artefacto estrellado, células apoptosicas

Datos Histologicos Epidermicos n=10



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

Datos histológicos dérmicos:

7 casos presentaron zona de Grenz (70%), y en 6 (60%) elastosis.

El patrón de crecimiento predominante fue mixto nodular e invasivo en 8 casos (80%), cuyo nivel de invasión más frecuente fue hasta dermis reticular con 9 casos (90%).

El patrón histológico que se encontró con mayor frecuencia fue el intermedio con 9 casos (90%).

De las características citológicas más importantes: citoplasma acuoso, moldeamiento nuclear y mitosis.

En cuanto a las células del infiltrado predominaron los linfocitos en todos los casos seguidos por los histiocitos en 7 (70%).

Otros hallazgos menos frecuentes fueron: Rosetas, Necrosis, e invasión angiolinfática, cada uno de ellos con 1 caso.

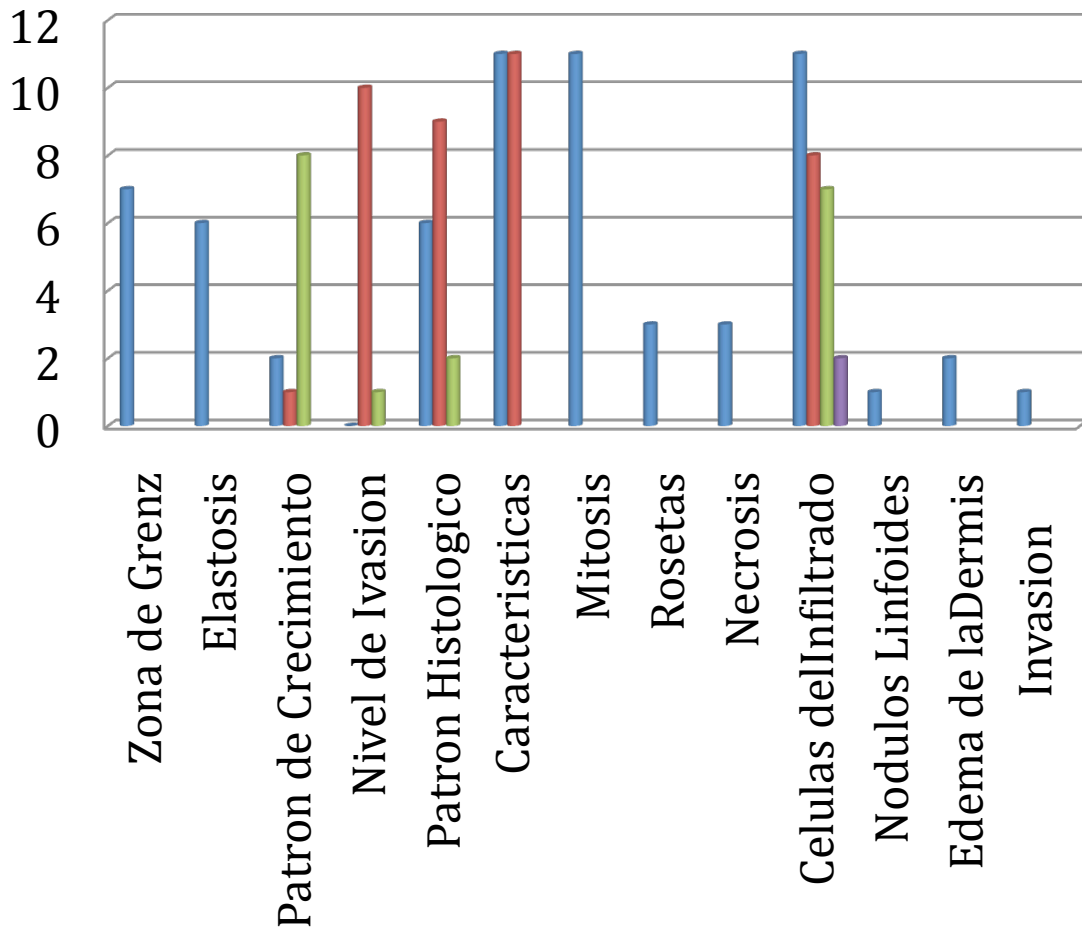
DERMICOS	
-ZONA DE GRENZ	7 (70%)
-ELASTOSIS	5 (50%)
-PATRON DE CRECIMIENTO	
PATRON NODULAR	2 (20%)
PATRON INVASIVO	1 (10%)
NODULAR E INVASIVO	7 (70%)
-NIVEL DE INVASION	
DERMIS PAPILAR	0
DERMIS RETICULAR	9 (90%)
TCS	1 (10%)
-PATRON HISTOLOGICO	

TRABECULAR	6 (60%)
INTERMEDIO	8 (80%)
CELULAS PEQUEÑAS	1 (10%)
-CARACTERISTICAS CELULARES	
-NUCLEO VESICULOSO	10(100%)
MOLDEAMIENTO NUCLEAR	10 (100%)
-MITOSIS	10 (100%)
-ROSETAS	3 (30%)
-NECROSIS	3 (30%)
-CELULAS DEL INFILTRADO	
LINFOCITOS	10 (100%)
HISTIOCITOS	8 (80%)
CELULAS PLASMATICAS	7 (70%)
NEUTROFILOS	2 (20%)
-NODULOS LINFOIDES	1 (10%)
-OTROS HALLAZGOS	
EDEMA DE LA DERMIS	2 (20%)
INVASION ANGIOLINFATICA	1 (10%)

*Ninguno de los pacientes presento: Componente escamoso, patron fusiforme, ni depositos de amiloide.

Frecuencia y Correlación clínico patológica del Merkeloma en el CDP 1995-2013

n=10



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

RESUMEN DE LOS RESULTADOS.

Con respecto al análisis de los datos epidemiológicos de nuestro estudio encontramos similitud con lo descrito en la literatura.

Desde el punto de vista clínico, la topografía mas frecuente fue en la cara y de esta la región malar. Morfológicamente la mayoría de nuestros casos presentó una neoformación exofítica, eritematosa, en ocasiones ulceradas.

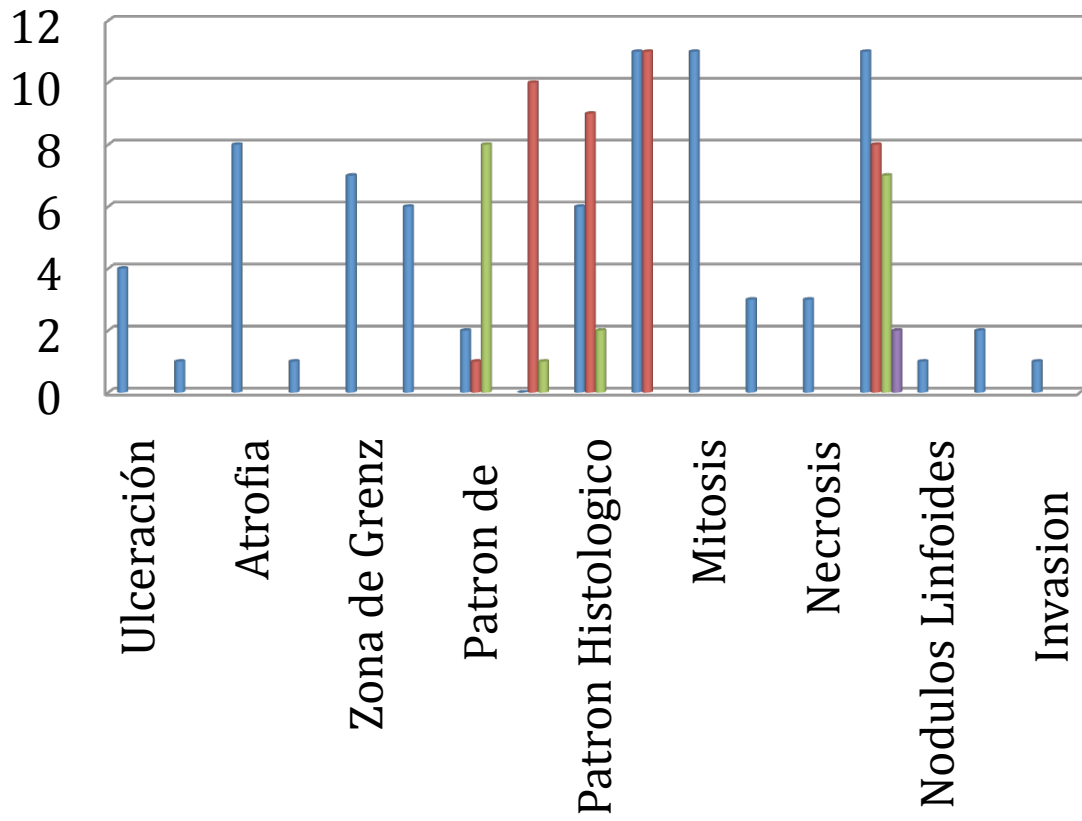
Respecto a la presentación solo 1 de los casos tuvo neoformaciones multiples.

El tiempo de evolución fue menor a un año en 80 % de los casos

En cuanto a los hallazgos histologicos, observamos ulceración en 4 casos. La epidermis mostro atrofia en el 80% de los casos y 1 caso presento invasión epidermica.

En la dermis el infiltrado inflamatorio predominante fue linfohistiocitario. Y el patron de células intermedias fue el más frecuente en 80% de los casos.

Predomino el patrón de células intermedias.



Fuente: laboratorio de histopatología del CDP

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Consideramos de importancia el realizar el presente trabajo de investigación porque no existen datos de la entidad en nuestro medio.

El carcinoma de Celulas de Merkel se describe en la literatura como un tumor poco frecuente lo cual se puede confirmar en nuestra revisión de 19 años (1995-2013) en donde se diagnosticaron 10 casos con una prevalencia de 2x10000 biopsias.

Nuestros resultados coinciden en su mayoría con lo publicado en la literatura respecto a la edad, topografía, morfología y tiempo de evolución.

Cabe mencionar que tuvimos predominio de casos en mujeres en un 80% a diferencia de lo que se ha descrito.

Con respecto a los hallazgos histológicos encontramos que lo más frecuente fue la atrofia y la ulceración. Incluso 1 caso presento invasión epidérmica, lo cual es un dato esporádico en las publicaciones.

A nivel de la Dermis es de resaltar la presencia de una banda de tejido colágeno normal (zona de grenz) en 7 casos (70%) y un intenso edema en dermis superficial en 2 de los casos (20%), lo que no se ha descrito en la literatura. Dentro de las características histológicas más importantes para realizar este diagnóstico, podemos destacar que la identificación de las características celulares son las de mayor utilidad ya que estuvieron presentes en todos los casos.

En nuestro estudio la correlación clínico patológica resulto baja, solo se sospecho el diagnóstico clínico en uno de los casos, porque el tumor no presenta características clínicas específicas, pero la presencia de una neoformación exofítica, eritematosa, ulcerada, en la cara, de crecimiento y evolución rápida en pacientes mayores de 60 años nos puede llevar, si bien no a la sospecha específica de un Carcinoma de Celulas de Merkel si al de una tumoración maligna y la importancia de realizar una adecuada biopsia de la lesión, pues lamentablemente 4 de las biopsias fueron por rasurado y algunas en huso, fueron superficiales por lo que no se pudo evaluar adecuadamente el nivel de profundidad de los casos.

Por otro lado, tomando en cuenta que es un tumor poco frecuente, pero agresivo, es de relevancia conocer las características clínicas pero principalmente las histológicas, para llegar a un diagnóstico temprano y por lo tanto a un tratamiento oportuno y que los pacientes tengan un mejor pronóstico.

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105:107.
2. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol* 2010; 37:20.
3. Howard RA, Dores GM, Curtis RE, et al. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1545.
4. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:793.
5. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:143.
6. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:375.
7. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:153.
8. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:832.
9. Zhan FQ, Packianathan VS, Zeitouni NC. Merkel cell carcinoma: a review of current advances. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:333.
10. Schrama D, Peitsch WK, Zapatka M, et al. Merkel cell polyomavirus status is not associated with clinical course of Merkel cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2011; 131:1631.
11. Sihto H, Kukko H, Koljonen V, et al. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:938.
12. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest* 2012; 122:4645.
13. Foulongne V, Dereure O, Kluger N, et al. Merkel cell polyomavirus DNA detection in lesional and nonlesional skin from patients with Merkel cell carcinoma or other skin diseases. *Br J Dermatol* 2010; 162:59.
14. Kassem A, Technau K, Kurz AK, et al. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in nonmelanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *Int J Cancer* 2009; 125:356.
15. Rollison DE, Giuliano AR, Messina JL, et al. Case-control study of Merkel cell polyomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21:74.

16. Murakami M, Imajoh M, Ikawa T, et al. Presence of Merkel cell polyomavirus in Japanese cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Virol* 2011; 50:37.
17. Dworkin AM, Tseng SY, Allain DC, et al. Merkel cell polyomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma of immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol* 2009; 129:2868.
18. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999; 68:1717.
19. Bajetta E, Platania M, Catena L, et al. Merkel cell carcinoma after liver transplantation: a case report. *Tumori* 2007; 93:323.
20. Bensaleh H, Perney P, Dereure O, et al. Merkel cell carcinoma in a liver transplant patient. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8:239.
21. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E, et al. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3231.
22. Tadmor T, Aviv A, Polliack A. Merkel cell carcinoma, chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders: an old bond with possible new viral ties. *Ann Oncol* 2011; 22:250.
23. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002; 359:497.
24. Manganoni MA, Farisoglio C, Tucci G, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection: a case report and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21:447.
25. Yanguas I, Goday JJ, González-Güemes M, et al. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 1997; 137:296.
26. Connelly TJ, Kowalcyk AP. Another case of spontaneous regression of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma. *Dermatol Surg* 1997; 23:588.
27. Richetta AG, Mancini M, Torroni A, et al. Total spontaneous regression of advanced merkel cell carcinoma after biopsy: review and a new case. *Dermatol Surg* 2008; 34:815.
28. Yagi Y, Fujisawa A, Makiura M, Morita K. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma after biopsy. *J Dermatol* 2009; 36:312.
29. Karkos PD, Sastry A, Hampal S, Al-Jafari M. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the nose. *Head Neck* 2010; 32:411.
30. Yu E, Tonita J, Gilchrist J. Merkel cell carcinoma of the skin. *J Cutan Med Surg* 2000; 4:186.
31. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23:2300.
32. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. *J Am Acad Dermatol*

- 2013; 68:433.
33. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 2008; 113:2549.
 34. Smith DF, Messina JL, Perrott R, et al. Clinical approach to neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Cancer Control* 2000; 7:72.
 35. Chan JK, Suster S, Wenig BM, et al. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:226.
 36. Leech SN, Kolar AJ, Barrett PD, et al. Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1. *J Clin Pathol* 2001; 54:727.