

Metástasis mamaria de carcinoma de células de Merkel de la piel.

M.T. MOSQUERA-MARTÍNEZ, L. MENÉNDEZ-LEÓN, M. ARGÜELLES-TORAÑO, Y. GARCÍA-ALONSO* Y A. MEANA-MORÍS*.

Servicio de Anatomía Patológica. Servicio de Radiodiagnóstico*. Hospital de Cabueñes. Gijón.

SUMMARY

Metastasis of Merkel cell carcinoma in breast.

To make the diagnosis of Merkel cell carcinoma is sometimes problematic, especially when they are found in uncommon areas. We report a patient who showed a Merkel cell carcinoma on the left arm, and two years later developed a nodule on her right breast that was diagnosed as a metastasis of the previous tumor. The tissue was fixed with 10% formalin, embedded in paraffin and histologic sections cut from paraffin blocks were stained with hematoxylin-eosin and Grimelius. For the immunohistochemical examination the biotin-streptavidin amplified method was used according to commercialized kit for Biogenex. As monoclonal antibodies were used: S-100 protein, LCA (leukocyte common antigen), chromogranin, cytokeratin and NSE (neuron specific enolase). The breast nodule histologically was well delimited and built by intermediate cells of a monotonous aspect, arranged in solid nests separated by fibrovascular tracts with trabecular areas and mitotic figures numerous. Studies immunohistochemical the tumours cells were positive for NSE, chromogranin and cytokeratin, this last one in paranuclear globules; while LCA and S-100 protein were negative. The Merkel cell carcinoma is a potentially aggressive neoplasm with capacity of distant metastases, even in uncommon areas as in the testis and the breast of which up to date bibliographic references haven't been found. Therefore, it would be convenient to considerate this possibility in the differential diagnosis, in any kind of small or intermediate cells tumor.

Key words: Merkel cell carcinoma of skin. Breast metastasis.

INTRODUCCION

Las metástasis mamarias son infrecuentes y en general son reflejo de carcinomas de origen broncogénico (8). Otras neoplasias habitualmente ocultas que metastatizan en mama corresponden originariamente a carcinomas renales, carcinomas gástricos y tumores carcinoides intestinales (8).

Los tumores malignos cutáneos metastatizan muy esporádicamente en la mama, soliendo ser los melanomas lo que pueden cursar con esta forma de diseminación (8).

No hemos hallado en la literatura revisada publicación alguna que refiera metástasis de carcinoma de

células de Merkel de localización mamaria. Describimos el caso de una paciente, que habiendo sido diagnosticada y tratada de un tumor de células de Merkel en el brazo izquierdo, desarrolló un nódulo en mama derecha cuyo estudio anatomopatológico demostró que se trataba de una metástasis de un carcinoma de células de Merkel.

DESCRIPCION DEL CASO

Se trataba de una mujer de 68 años que consultó por la presencia de una tumoración en el brazo izquierdo, asociada a adenopatías palpables en axila izquierda. Tras la exéresis del tumor y de las adenopatías mediante el examen óptico, inmunohistoquímico y ultraestructural, se estableció el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel. Una vez efectuado el estudio de extensión (T2,

Correspondencia: M^a Teresa Mosquera-Martínez. Hospital de Cabueñes s/n. Gijón. Asturias.

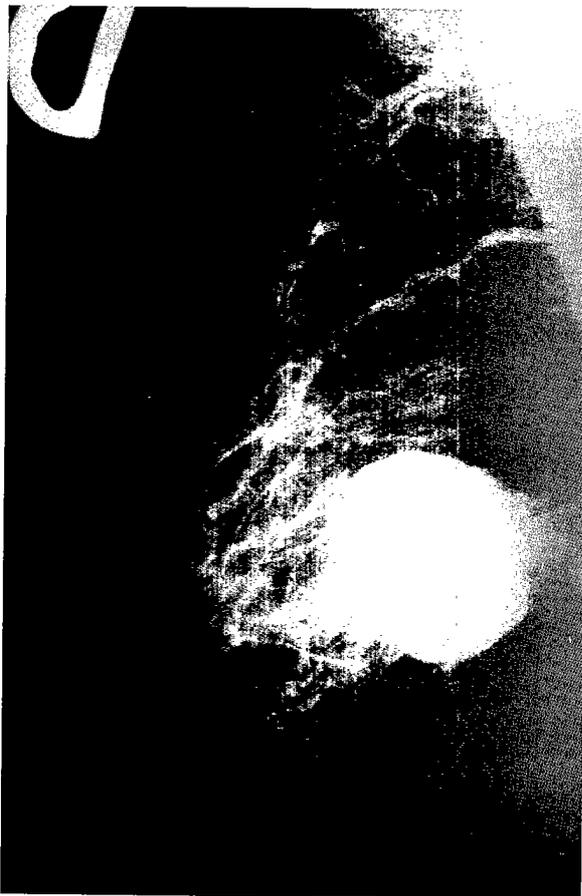


Figura 1.- Imagen mamográfica que refleja una lesión hiperdensa, polilobulada y de bordes bien definidos.

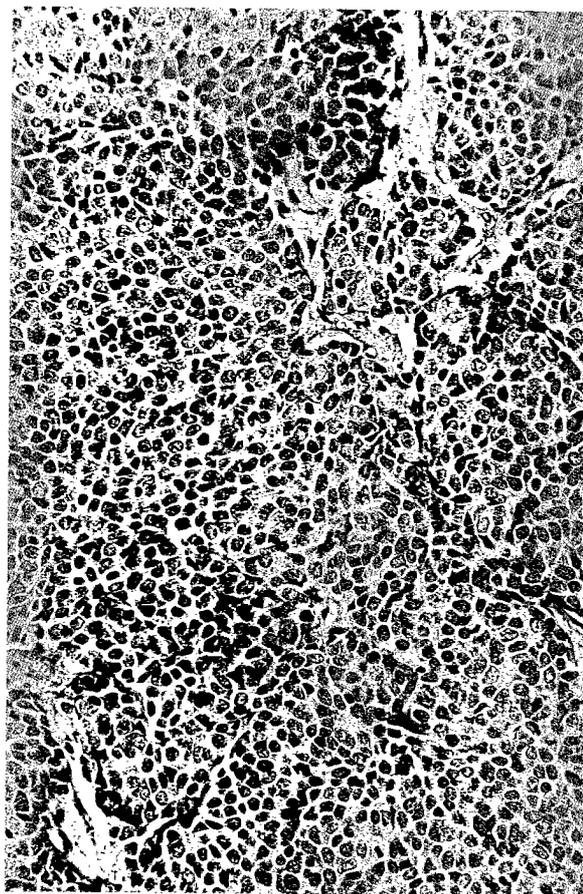


Figura 2.- El tumor se compone de una población celular uniforme dispuesta en nidos sólidos, con zonas de patrón trabecular. Ocasionalmente se identifican mitosis (HE x 250).

N2, MO), se realizó tratamiento adyuvante, consistente en la administración de Co, 60 50 Gy, en 5.5 semanas. Al finalizar el tratamiento, la paciente se encontraba sin tumor. A los 16 meses se evidenciaron nuevamente adenopatías axilares que correspondían a metástasis del carcinoma previo. Se realizó nuevo ciclo de radioterapia con Co, 50 Gy, en 5.5 semanas y Co, 10 Gy, en 5 semanas, finalizado el cual no se constataba tumoración alguna. Un año después, la paciente desarrolló un nódulo en mama derecha; se realizó ecografía y mamografía del mismo (fig. 1) que pusieron de manifiesto un nódulo sólido, homogéneo, de bordes lobulados y sospechoso de malignidad, apuntándose como posibilidades diagnósticas un tumor metastásico o un carcinoma medular primario de mama. La paciente fue sometida a una PAAF que descartó esta segunda posibilidad, y reforzó el diagnóstico de un tumor metastásico de célula intermedia, muy sugestivo de carcinoma de células de Merkel; se procedió a la extirpación del tumor, cuyo examen histológico e inmunohistoquímico confirmaron este diagnóstico. Actualmente, transcurrido un año, la paciente ha vuelto a desarrollar múltiples nódulos en el brazo izquierdo.

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

El tejido de la tumoración mamaria fue fijado en formol tamponado al 10% e incluido en parafina, realizándose posteriormente cortes de 3-4 micras que se tiñeron con hematoxilina-eosina y Grimelius para estudio de microscopía óptica. Para el estudio inmunohistoquímico se utilizaron también secciones incluidas en parafina, realizándose el método biotina-streptavidina amplificado (B-SA), según el kit comercializado por Biogenex. Para visualizar la reacción final, se utilizó diaminobencidina (DAB) y se contrastó con hematoxilina de Harris. La especificidad de la inmunoreacción fue verificada con controles conocidos positivos y negativos. Se utilizaron los siguientes anticuerpos monoclonales (Biogenex): S-100, ALC, cromogranina, ENS, queratina y EMA.

Hallazgos patológicos.

El material obtenido por PAAF de la tumoración comprendía abundante celularidad de aspecto monótono. Las células neoplásicas, de tamaño intermedio, mos-

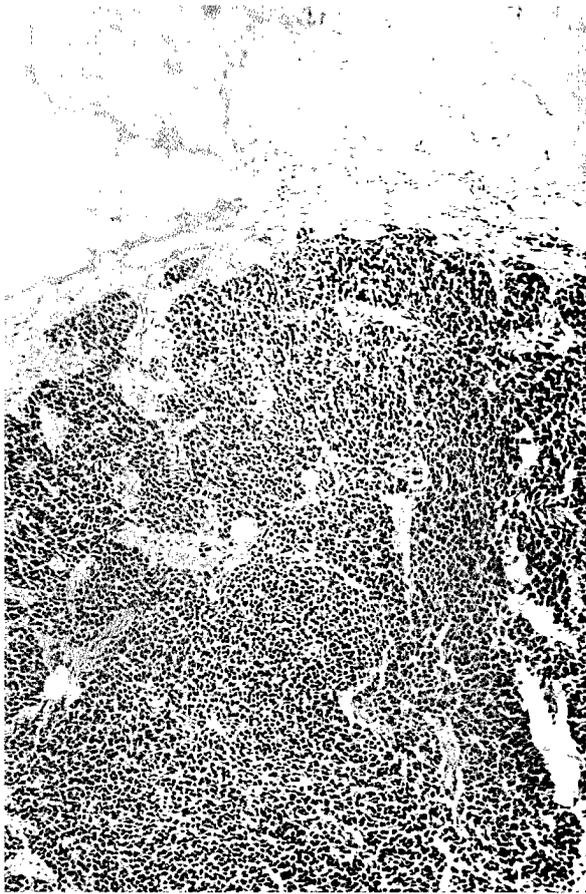


Figura 3.- Los bordes del tumor están claramente bien delimitados del tejido adiposo mamario adyacente (HE x 40).

traban un núcleo redondo u ovalado, con cromatina granular y, ocasionalmente, pequeño nucléolo, y un citoplasma con presencia de un fino ribete perinuclear; se disponían sueltas, en acúmulos tridimensionales o en láminas monocapa, con escasa cohesividad.

La pieza quirúrgica correspondía a un nódulo de 4 cms de diámetro máximo, bien delimitado del tejido circundante, de consistencia elástica, grisáceo y con focos de necrosis.

Histológicamente, el tumor estaba constituido por células de tamaño intermedio, dispuestas en nidos sólidos, separados por tractos fibrovasculares, con áreas trabeculares (fig. 2). Estas células mostraban aspecto monomorfo, con características citológicas similares a las encontradas en la PAAF. Las mitosis eran numerosas, si bien variaban en número de unos campos a otros. En la periferia, el tumor exhibía unos bordes bien delimitados (fig. 3), evidenciándose frecuentes embolizaciones en vasos linfáticos. La tinción de Grimelius no demostraba gránulos intracitoplasmáticos. En los estudios de inmunohistoquímica, las células tumorales mostraron positividad para la NSE, que aparecía distribuida uniformemente en el citoplasma; para

la queratina, que se disponía típicamente en forma de acúmulos paranucleares (fig. 4), y para EMA y cromogranina. El ALC y el S-100 resultaron negativos.

DISCUSION

Los tumores metastásicos de mama son poco frecuentes, exceptuando aquellos casos en que las neoplasias se encuentran ampliamente diseminadas (7). La localización más habitual del tumor primario es el pulmón. Otros tumores que metastatizan en mama son el melanoma maligno y el carcinoide intestinal, sin olvidar los carcinomas de la mama contralateral. En material de necropsias de varones no son excepcionales las metástasis de adenocarcinoma prostático (8), y en niños las metástasis de rhabdiosarcoma (7). El intervalo de tiempo medio de desarrollo de las metástasis es aproximadamente dos años después del tratamiento previo del tumor primario (11). Exceptuando los melanomas, los tumores de piel metastatizan muy raramente en la mama (8).

El carcinoma de células de Merkel, descrito originalmente por Toker en 1972 (9), deriva de las células de Merkel que se sitúan en la capa basal de la epidermis, cerca de las terminaciones nerviosas, y probablemente también en la dermis, si bien esto no ha podido demostrarse (4); es, por tanto, una tumoración epitelial que durante el proceso neoplásico adquiere una diferenciación neuroendocrina (4). Es poco frecuente y afecta a personas de edad media y avanzada (7). Normalmente se presenta como una masa palpable, indolora, localizada más frecuentemente en extremidades, cabeza y cuello, por lo que se ha relacionado con la exposición al sol (10). Aunque se creía que el tumor tenía una evolución relativamente benigna, actualmente se conoce que presenta agresividad local con tendencia a la invasión local y metástasis (10).

Las metástasis afectan, en primer lugar, a los ganglios linfáticos regionales y la incidencia de metástasis a distancia es del 20-40% (1,5,6), siendo la localización más usual en ganglios retroperitoneales e hígado, aunque también se han descrito metástasis en el testículo (6), aparato gastrointestinal (1) y parótida (2). Según nuestro conocimiento, no se ha descrito anteriormente metástasis en mama de carcinoma de células de Merkel.

La recurrencia local es del 35-40% en el primer año tras el diagnóstico (1), y la tasa de supervivencia a los 5 años es del 64% (11). Se considera que los tumores localizados en cabeza y cuello tienen mejor pronóstico, mientras que los localizados en la nalga y los de predominio de células pequeñas conllevan una peor evolución. La recurrencia local, el tamaño del tumor, los márgenes quirúrgicos y la proximidad a ganglios linfáticos, no parecen tener valor predictivo en la supervivencia (11).

En nuestro caso, el diagnóstico diferencial, desde el punto de vista radiológico, se estableció con un

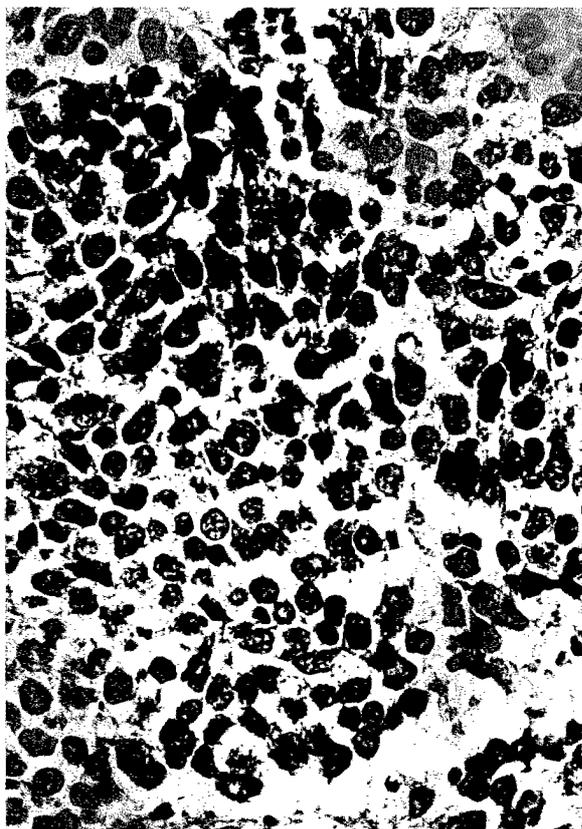


Figura 4.- Tinción inmunohistoquímica con keratina mostrando disposición paranuclear en gotas. Método biotina-streptavidina (x400).

carcinoma medular primario de mama, debido a los márgenes lobulados del tumor y a sus características ultrasónicas, y con una tumoración metastásica. El aspecto histológico del tumor, constituido por células de tamaño intermedio, con escaso citoplasma y pérdida de la cohesividad, ha planteado, en primer lugar, el diagnóstico diferencial con un linfoma maligno, aunque los hallazgos inmunohistoquímicos suelen clarificar el diagnóstico, debido a que las células neoplásicas expresan negatividad para ALC y presentan positividad citoplasmática para marcadores epiteliales como EMA y queratina (esta última dispuesta en glóbulos paranucleares) y para marcadores neuroendocrinos como ENS (3). En segundo lugar existen otros tumores que a veces generan problemas de diagnóstico diferencial con el carcinoma de células de Merkel; estos son el melanoma, el sarcoma de células pequeñas, como el sarcoma de Ewing, y las metástasis de carcinoma microcítico y neuroblastoma (10).

En conclusión, el carcinoma de células de Merkel es un tumor potencialmente agresivo, con capacidad para desarrollar metástasis a distancia en muy diversas localizaciones, incluyendo algunas tan poco frecuentes como el testículo, ya descrito anteriormente, y la mama de la que hasta el momento no existen casos publicados.

Por consiguiente, sería conveniente incluir este tipo de neoplasia en el diagnóstico diferencial de tumores mamaros constituidos histológicamente por células de tamaño pequeño e intermedio.

RESUMEN

El diagnóstico del carcinoma de células de Merkel es, a veces, problemático, especialmente cuando se encuentran en localizaciones infrecuentes. Describimos el caso de una paciente previamente diagnosticada de carcinoma de células de Merkel localizado en el brazo izquierdo y que dos años después desarrolló una metástasis de dicho tumor en la mama derecha. El tejido fue fijado con formol al 10%, incluido en parafina y cortes de secciones histológicas de bloques de parafina fueron teñidos con hematoxilina-eosina y Grimelius. Para el examen inmunohistoquímico el método biotina-estreptavidina amplificado fue usado según el kit comercializado por Biogenex. Como anticuerpos monoclonales se usaron: proteína S-100, antígeno leucocitario común, cromogranina, citoqueratina y enolasa neuronal específica. El nódulo mamario histológicamente era bien delimitado y constituido por células intermedias de aspecto monótono, ordenadas en nidos sólidos separados por tractos fibrovasculares con áreas trabeculares y figuras mitóticas numerosas. En los estudios de inmunohistoquímica, las células tumorales eran positivas para la NSE, cromogranina y queratina (esta última en glóbulos paranucleares), mientras que el ALC y S-100 eran negativos.

El carcinoma de células de Merkel es un tumor potencialmente agresivo, con capacidad de metastatizar a distancia e incluso en localizaciones inusuales como el testículo y la mama, de la que hasta la fecha no existen referencias bibliográficas. Por consiguiente, sería conveniente considerarlo en el diagnóstico diferencial ante cualquier tumor de células de tamaño pequeño e intermedio.

Palabras clave: Carcinoma de células de Merkel de la piel. Metástasis en mama.

BIBLIOGRAFIA

1. Canales LI, Parker A, Kadakia S. Upper gastrointestinal bleeding from Merkel cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1464-1466.
2. Gherardi G, Marveggio C, Stiglich F. Parotid metastasis of Merkel cell carcinoma in a young patient with ectodermal dysplasia: Diagnosis by fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry. *Acta Cytol* 1990; 34: 834-836.
3. Gu J, Polack JM, Van Noorden S, Pearse AGE, Marangos PJ, Azzopardi JG. Immunostaining of neuron-specific enolase as a diagnostic tool for Merkel cell tumors. *Cancer* 1983; 52: 1039-1043.
4. LeBoit PE, Crutcher WA, Shapiro PE. Pagetoid

- intraepidermal spread in Merkel cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 584-592.
5. Marks ME, Kim RY, Salter MM. Radiotherapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 60-64.
 6. Ro JY, Ayala AG, Tetu B, Ordoñez NG, El-Naggar A, Grignon DJ, Mackay B. Merkel cell carcinoma metastatic to the testis. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 384-389.
 7. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Seventh edit. St. Louis: The CV Mosby Company 1989.
 8. Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland. Armed Forces Institute of Pathology. Third series 1993.
 9. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105: 105.
 10. Warner TCS, Uno H, Hafez R, Burgess J, Bolles C, LLoyd RV, Pka M. Merkel cell and Merkel cell tumor. *Cancer* 1983; 52: 238-245.
 11. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thales HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126: 1514-1519.

