

Metástasis de un carcinoma de células de Merkel en un paciente con trasplante cardíaco, diagnosticado mediante PAAF.

J. RODRÍGUEZ-COSTA*, E. RODRÍGUEZ-PATERNINA* Y R. MUÑOZ-AGUILERA.

Departamento de Anatomía Patológica* y Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

SUMMARY

Metastatic Merkel cell carcinoma in a heart transplanted patient. Diagnosis by FNA.

A case of metastatic Merkel cell carcinoma is diagnosed by FNA, in a heart transplanted patient. The cytological study showed uniform, ovoid or round cells, with round or occasionally irregular nuclei, scanty cytoplasm and mitotic figures, with a pattern of growing in rosette-like structures. Immunocytochemical profile showed cytoplasmic immunoreaction for cytokeratines, chromogranine, specific neuronal enolase and S-100 protein, according with the findings usually reported in this neoplasia, supporting the usefulness of FNA as a reliable diagnostic tool for the diagnosis of Merkel cell carcinoma.

Key words: Merkel cell carcinoma. Heart transplantation. Metastasis. FNA. Immunosuppression.

INTRODUCCION

El carcinoma de células de Merkel (CCM), o carcinoma neuroendocrino cutáneo, es una neoplasia que deriva probablemente de una célula totipotencial ectodérmica primitiva, que habitualmente expresa un fenotipo neuroendocrino, y sólo ocasionalmente diferenciación escamosa o ecrina (1).

El tumor suele presentar un crecimiento nodular dérmico y ocasionalmente muestra diseminación intraepidérmica pagetoide (2), siendo por tanto una lesión accesible a la PAAF.

Existen varias referencias en la literatura sobre el diagnóstico de metástasis de CCM mediante PAAF (3,4), pero en nuestro conocimiento este es el primer caso diagnosticado mediante PAAF correspondiente a una metástasis de CCM en una localización infrecuente, de rápida evolución (16 meses), y afectando a un paciente sometido a un trasplante cardíaco.

El presente trabajo pretende, en base a la biblio-

grafía existente, describir el cuadro citológico que caracteriza a dicha neoplasia, para su mejor tipificación en los laboratorios de citopatología.

DESCRIPCION DEL CASO

Se trata de un varón de 50 años que fue sometido en la unidad de trasplante cardíaco de nuestro centro a un trasplante ortotópico el 18 de noviembre de 1991. Dieciseis meses más tarde desarrolló un nódulo en el brazo izquierdo (fig. 1a), y adenopatías axilares ipsilaterales. Se procedió a la exéresis del nódulo y vaciamiento axilar, siendo el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de células de Merkel con afectación ganglionar.

Se realizó una biopsia de médula ósea que no presentó infiltración tumoral. El paciente recibió radioterapia y poliquimioterapia, con mala tolerancia a ésta última, de la que sólo se administraron dos ciclos. Una TAC pre y postratamiento adyuvante no puso de manifiesto metástasis a distancia. Nueve meses después, aparecieron tres nuevos nódulos en la periferia de la cicatriz quirúrgica, y una TAC torácica demostró una masa precordial a la altura del apéndice xifoides (fig. 1b). De los nódulos de la recidiva se realizó estudio

Correspondencia: Dr. J. Rodríguez-Costa. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. c/ Dr. Esquerdo 46. 28007 Madrid.

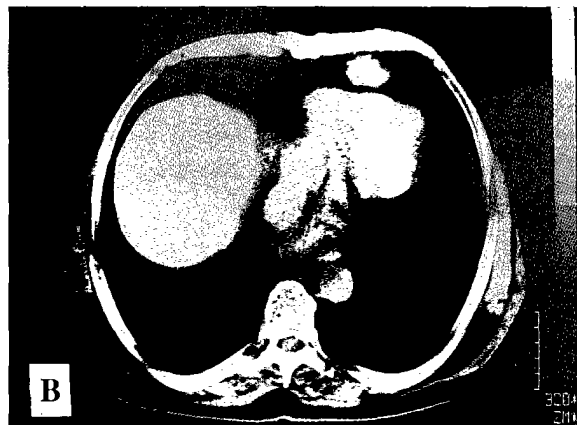
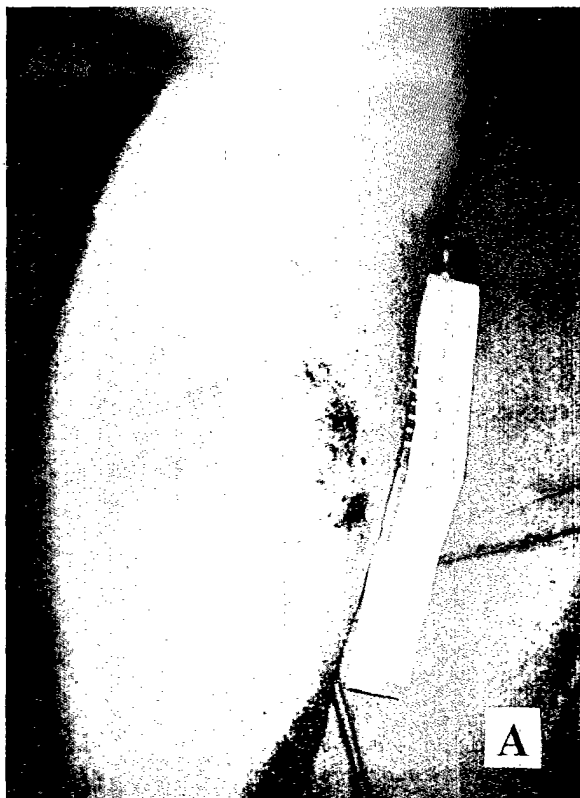


Figura 1.- a) Nódulo primario en brazo izquierdo. b) TAC torácico: masa nodular extratorácica y prexifoidea.

anatomopatológico y de la masa precordial se practicó PAAF que confirmaron una recidiva tumoral. Se redujeron las dosis de fármacos inmunosupresores y se administró poliquimioterapia paliativa, a pesar de lo cual el paciente falleció a los 3 meses.

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

Se efectuaron dos PAAF obteniéndose abundante material. Unas extensiones se fijaron en alcohol al 95% y se tiñeron mediante el método de Papanicolau y otras se dejaron secar al aire y se tiñeron con el método de Giemsa, utilizándose las restantes para estudio inmunocitoquímico (CQ, cromogranina, proteína S-100 y ENE).

El material histológico resecado (nódulo cutáneo primario, vaciamiento axilar y nódulos de recidiva), fue fijado en formol al 10% e incluido en parafina, obteniéndose secciones de 5 micras, que fueron teñidas con HE y PAS.

Se realizó estudio inmunohistoquímico (IHQ) que comprendió la determinación de citoqueratina de alto peso molecular: CAM 5.2 (anticuerpo monoclonal, Becton Dickinson), AE1 y AE3 (anticuerpos monoclonales, Biomedica), Leu-7 (anticuerpo monoclonal, Becton Dickinson); cromogranina (anticuerpo monoclonal, Biogenex); ENE (anticuerpo monoclonal, Biomedica); proteína S-100 (anticuerpo policlonal, Dako); HMB-45 (anticuerpo policlonal, Enzo); y marcadores leucocitarios, CD45 (anticuerpo monoclonal, Biomedica)

y CD68 (anticuerpo monoclonal, Dako).

Hallazgos citológicos.

El material de punción mostró una densa población celular, constituida por elementos monomorfos, redondos, pequeños en su mayoría (fig. 2a), con ocasionales escotaduras nucleares, cromatina finamente granular, con pequeños nucléolos y citoplasma escaso, sobre un fondo limpio y escaso componente inflamatorio (fig. 2b). Estos elementos adoptaban una disposición rosetoide y en acúmulos poco cohesivos. De forma ocasional, se identificó alguna figura de mitosis, así como condensaciones paranucleares.

Hallazgos histológicos.

Macroscópicamente, la resección cutánea inicial mostraba una ancha franja hipodérmica, con un óvalo cutáneo que medía 6x4 cm, con una zona central indurada extensa, apreciándose al corte una área tumoral blanquecina que ocupaba todo el grosor de la pieza, con afectación de un margen de resección lateral. Del vaciamiento ganglionar axilar se aislaron dos adenopatías de aspecto infiltrado, de 5x3 y 1x1 cm.

Desde el punto de vista histológico, la neoplasia estaba localizada en la dermis, aparecía conformada por nódulos sólidos mal definidos y trabéculas de células redondas, de tamaño uniforme con un citoplasma escaso y acidófilo, y núcleos pequeños y monomorfos, con una

tasa mitótica alta. No se observaba diferenciación escamosa, ecrina o glandular. Estos mismos elementos neoplásicos aparecían colonizando de forma difusa las dos adenopatías aisladas del vaciamiento axilar.

Hallazgos de inmunohistoquímica.

En el estudio IMHQ del nódulo cutáneo primario, así como en las adenopatías axilares ipsilaterales, se demostró inmunoreactividad citoplasmática granular para CQ (CAM 5.2, AE1, AE3), cromogranina y proteína S-100. Las tinciones fueron negativas para ENE, Leu-7, HMB-45, CD45 y CD68.

DISCUSION

El carcinoma de células de Merkel o carcinoma neuroendocrino cutáneo, es un tumor agresivo, con una tasa alta de recurrencias (36%) y de metástasis a distancia, encontrándose en más del 50% de los enfermos afectación de ganglios linfáticos regionales, por lo que se recomienda la disección ganglionar en un intento de mejorar la alta tasa de mortalidad, que es mayor del 25% (5). Esta neoplasia suele cursar como un nódulo solitario ubicado en la cabeza o las extremidades (5); aunque ocasionalmente pueden existir lesiones múltiples circunscritas a un área o ampliamente distribuidas (6).

En nuestro conocimiento no existen estudios sobre la modificación que la terapia inmunosupresora pudiera ejercer sobre el lugar de presentación y el número de lesiones tumorales. Sin embargo, la influencia adversa de la inmunosupresión sobre la agresividad y el comportamiento biológico de la neoplasia podrían quedar ejemplificados en nuestro caso, por la rápida recidiva local y la aparición de un nódulo metastásico en una localización poco habitual. La modificación de la inmunidad celular, inducida por la azatioprina y la ciclosporina, podrían explicar el comportamiento, especialmente agresivo, del tumor en el presente caso.

Por otra parte, a pesar de que la utilidad de la PAAF para el diagnóstico de tumores y lesiones no tumorales es incuestionable, en el caso que nos ocupa podríamos encontrar dificultades de diagnóstico diferencial, especialmente si se desconoce el tumor primario.

Estas dificultades surgen principalmente por la uniformidad de las células tumorales y su aspecto inmaduro, que pueden sugerir linfoma maligno de células pequeñas de la piel y metástasis de carcinoma de células pequeñas pulmonar. En el primer caso, la positividad para el antígeno común leucocitario (CD45) ayuda claramente a delimitar el origen tumoral (7). El carcinoma de células pequeñas pulmonar metastásico, es un tumor neuroendocrino, que posee gránulos y neurofilamentos,

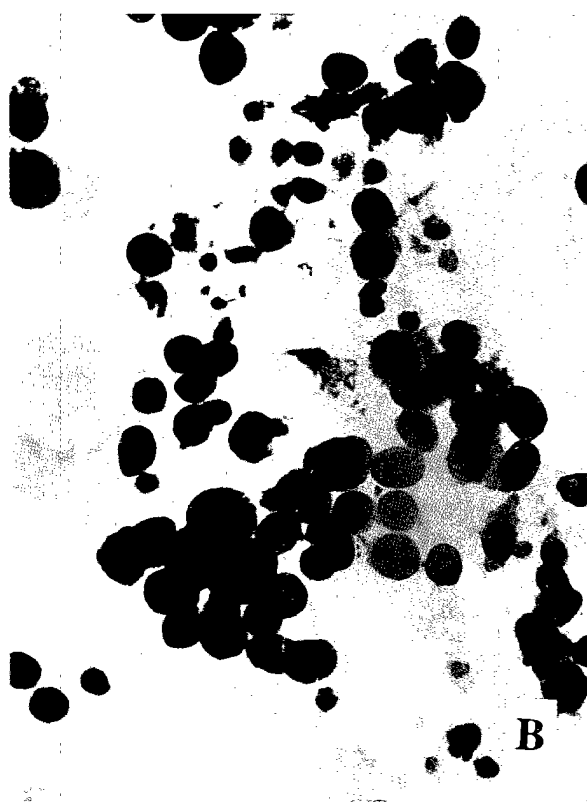
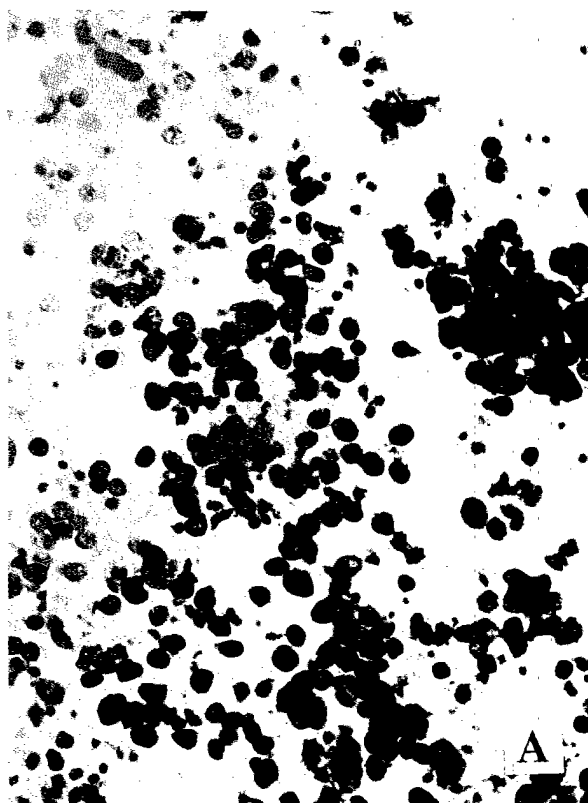


Figura 2.- a) Células monomorfas, pequeñas y redondas, con presencia de ocasionales nucléolos (PAP 10X); b) Células de núcleos redondeados, cromatina granular fina, nucléolo único y citoplasma escaso, con una formación rosetoide en la parte superior izquierda (PAP 20X).

que se tiñen para ENE, pero también para bombesina, leucina y encefalina, las cuales están ausentes en el carcinoma de células de Merkel (8).

Otros posibles diagnósticos diferenciales que habitualmente se realizan sobre bases citológicas, pero que pueden requerir estudios de inmunocitoquímica para llegar a un diagnóstico, incluyen un melanoma maligno (CQ -; S-100 +; ENE -); carcinomas pobremente diferenciados (CQ +; S-100 -; ENE -); y carcinoma aneural cutáneo (CQ +; CEA +; S-100 -; ENE -) (9).

Los tumores neuroendocrinos del tracto respiratorio y digestivo (carcinoides) tienen un perfil inmunofenotípico similar al carcinoma de células de Merkel, por lo que la inmunohistoquímica no es de gran ayuda. Sólo el estudio clínico complementario suele ser definitivo para el diagnóstico.

Considerados el comportamiento habitualmente agresivo del CCM y la posible potenciación de esta agresividad por el tratamiento inmunosupresor, se constata la importancia de la PAAF como un diagnóstico rápido, incruento y fiable, al margen de que, posteriormente, se realice confirmación histológica, en base al cual puedan instaurarse las pautas terapéuticas en orden a modificar un curso evolutivo ominoso.

RESUMEN

Describimos un caso de carcinoma de células de Merkel, cuyo diagnóstico se realizó mediante PAAF, que cursó con recidiva local y metástasis en mediastino, y afectaba a un paciente que había sido sometido a trasplante cardíaco.

En las extensiones se observaron células pequeñas y uniformes, redondas u ovoides, con escaso citoplasma y núcleo redondo con ocasionales escotaduras y frecuentes mitosis. Estas células se disponían ocasionalmente, formando estructuras rosetoides o acúmulos poco cohesivos, sobre un fondo limpio y con escaso componente inflamatorio.

El estudio inmunocitoquímico mostró positividad citoplasmática granular y focal para citoqueratinas (CQ), cromogranina, enolasa neuronal específica (ENE) y

proteína S-100, lo que se ajusta al perfil habitual de esta neoplasia, reafirmando la utilización de la PAAF como un medio diagnóstico fiable en el carcinoma de células de Merkel.

Palabras clave: Carcinoma de células de Merkel. Trasplante cardíaco. Metástasis. PAAF. Inmunosupresión.

BIBLIOGRAFIA

1. Gould E, Albores-Saavedra J, Dubner B, Smith W, Payne CM. Eccrine and squamous differentiation in Merkel cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Pathol* 1988; 12: 768-772.
2. Le Boit PE, Crutcher WA, Shapiro PE. Pagetoid intraepidermal spread in Merkel cell (primary neuroendocrine) carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 584-592.
3. 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: 831-836.
4. Harrington M, Mitchell V, Curtin CT. Fine needle aspiration of two unusual tumors of the eyelid metastatic to preauricular lymph nodes. *Acta Cytol* 1983; 27: 560-564.
5. Raaf JH, Urmacher C, Knapper WK et al. Trabecular (Merkel cell) carcinoma of the skin. *Cancer* 1986; 57:178-182.
6. Taxy JB, Ethinger DS, Wharam MD. Primary small cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1980; 46: 2308-2311.
7. Wick MR, Kaye VN, Sibley RK et al. Primary neuroendocrine carcinoma and small cell malignant lymphoma of the skin. *J Cutan Pathol* 1986; 13: 347-358.
8. Wick MR, Millins JL, Sibley RK. Secondary neuroendocrine carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 134-142.
9. Pérez-Guillermo M, Sola-Pérez J, Abad-Montaña C, Pastor-Quirante FA, Montalbán-Romero MS. Merkel cell tumor of the eyelid and the cytologic aspect in fine needle aspirates. Report of a case. *Diagnostic Cytopathology* 1994; vol 10, N° 2: 146-151.