
Tumor de Células de Merkel (*)

Dres. César Barroso Tobila (**)

Ennio Ferreira Morales (***)

(*) Trabajo realizado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de Maracaibo, sección de Dermato-patología.

(**) Dermatopatólogo, Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de Maracaibo. Director de la Sección de Dermatopatología.

(***) Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de Maracaibo.

RESUMEN: Se presentan dos casos de pacientes con lesiones tumorales cutáneas y metastásicas que muestran un patrón histológico común. Las neoplasias estaban localizadas en tórax, párpado inferior derecho, ganglio axilar derecho y médula ósea. Los tumores están constituidos por elementos celulares indiferenciados, de tamaño pequeño, de forma redondeada, con mitosis frecuentes, dispuestas en islotes y trabéculas, sin disposición en empalizada periférica ni presencia de depósitos pigmentarios. Áreas de hemorragias y necrosis separan la población celular. La imagen histológica es igual en las lesiones tumorales primitivas y en las lesiones metastásicas ganglionares y distales. Se hace un diagnóstico de tumor de células de Merkel en ambos casos, nombrando la sinonimia de esta lesión y haciendo una revisión bibliográfica del tema.

SUMMARY: Two cases of patients with cutaneous tumoral and metastatic lesions, that show a common histologic pattern are presented. Neoplasm were located in thrax, right lower eyebrow, right axillae and bone marrow. Tumors are formed by undifferentiated cellular elements of small size, oval or round shape, with frequent mitoses and with inslands and bands arrangement, without peripherycal cell wall and no presence of pigmentary deposits. Hemorrhagic areas and necrotic zones are seen separating the cell population. The histologic features are the same both in the primitive tumor and the lymph node and the distal metastatic lesions. A diagnosis of Merkel Cell Tumor was made in both cases. The synonyms for this tumor were named and a revue of the bibliography of this sujet was performed.

INTRODUCCION

Este tumor descrito por primera vez por Cyril Toker en 1972, el cual llamó Carcinoma Trabecular de la piel⁽¹⁾ ha recibido desde entonces otras denominaciones como son: tumor de células avenoides (Oat Cell carcinoma) Apudoma⁽²⁾ APUD cell carcinoma, carcinoma neuroendocrino, neoplasma de células de Merkel.

Se presenta habitualmente en pacientes de más de 50 años, predominantemente localizados en áreas expuestas, especialmente en la cara, sin afinidad de sexo, con recurrencias frecuentes postratamientos, metástasis regionales y a distancias con una mortalidad de un 20% de los casos hasta ahora estudiados⁽³⁾

Recientemente el tumor ha sido reportado en un paciente de 24 años, aso-

ciado a un síndrome displásico cutáneo⁽¹⁾.

El tumor muestra características propias, mostrando cordones o trabéculas de células, los cuales se anatomosan, dando una imagen histológica peculiar⁽¹⁾. Las células son uniformes, redondeadas, con grandes núcleos, con escaso citoplasma, con presencia de abundantes figuras mitóticas. Algunas células se disponen de manera circular en forma de rosetas, unas compactas y otras con un centro acelular ocupado por colágeno⁽⁶⁾. Raras veces se observan áreas de diferenciación hacia queratinización⁽³⁾. Esta disposición en rosetas también se observa en algunos neuroblastomas, sarcomas sinoviales primitivos, tumores de anexos epidérmicos, tumores de glándulas salivales, tumores de glándulas sudoríparas y tumores carcinoides⁽⁵⁾.

Las células tumorales tienen unos gránulos característicos, observados cuando se estudia ultraestructuralmente⁽⁷⁾ que le dan el carácter de célula neuroendocrina por la similitud con las granulaciones de tipo neurosecretor. Por esta razón al tumor se le conoce también con el nombre de tumor neuroendocrino de la piel⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

También por semejanza morfológica con los gránulos de las células APUD (amine precursor uptake decarboxylase) el tumor fue considerado como originario del sistema celular APUD y por ello denominado Apudoma⁽¹⁰⁾⁽²⁾.

La célula matriz de este neoplasma fue denominada por Friedrich Sigmund Merkel hace más de un siglo como célula táctil o terminal sensitivo de la piel (Tastzellen), siendo el primero en sugerir que esta célula era receptora de estímulos sensoriales y a la vez transmi-

sora de ellos hacia fibras nerviosas mielinizadas. Esto ha sido comprobado por estudios morfológicos, fisiológicos y ultraestructurales.

Las células de Merkel no son fácilmente visibles en secciones de rutina teñidas con la coloración habitual de hematoxilina-eosina, debido al grosor de los cortes y la fijación en formalina que provoca un artefacto en las preparaciones. Es necesario hacer cortes muy finos, de una micra de grosor, fijando previamente las muestras de piel en osmio-glutaraldehído y teñiendo con azul de toluidina. En cambio son fácilmente observables con el microscopio electrónico por sus gránulos electro-densos, sus prolongaciones citoplasmáticas y sus sinapsias neuríticas⁽¹¹⁾

Las células de Merkel se encuentran entre las células basales de la epidermis o de las mucosas o en la dermis o submucosa papilar, en inmediato contacto con el epitelio suprayacente. Se les consigue hasta en el lecho y la matriz ungueal y en toda la piel lampiña y pilosa. En el epitelio de los folículos pilosos forman aglomeraciones en los llamados discos pilosos de Pinkus.

Son células de núcleo lobulado u oval de citoplasma claro con gránulos osmiófilos idénticos a los de las células cromafines de la médula suprarrenal. Se les consigue siempre en íntimo contacto con fibrillas nerviosas, axones mielinizados o neuroejes, actuando como receptores sensoriales.

Se piensa que se originan del neuroectodermo, como las células de Schwann, llegando a la epidermis a través de los nervios. Pero por tener conexiones desmosómicas con las células basales vecinas, poseer tonofilamentos y melanosomas fagocitados se duda de su origen neural y se cree en un origen igual al de los queratinocitos⁽¹²⁾.

Por su contenido enzimático y naturaleza argentafínica se sugiere una similitud con las células neuroepiteliales del tracto respiratorio y gastrointestinal. Aunque no se han identificado hormonas polipéptidas o aminoras en las células de Merkel, ellas son semejantes a las células neuroepiteliales y a las células APUD, por lo que se piensa que ellas tienen una función sensorial y hormonal en la piel.

No existen por otra parte evidencias que los gránulos de las células de Merkel contengan serotonina o catecolaminas, pero presentan una inmunoreactividad con la metionina-enkefalina, pero no con otros neuropéptidos y hormonas gastroenteropancréaticas⁽¹³⁾

Se ha demostrado que la sección de un nervio cutáneo da como resultado la degeneración de las células de Merkel, lo que señala la interacción trófica en la unidad sensitiva que constituyen la célula de Merkel y la fibra nerviosa respectiva. También se han conseguido células de Merkel inalteradas, después de un proceso de denervación, por lo que se supone que estas células tienen además otras funciones hasta ahora desconocidas⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾.

CASOS CLINICOS

1. Paciente M.L. Edad 81 años. Sexo masculino. Presenta adenopatía axilar derecha de aproximadamente 10 cm. de diámetro, asintomática. Antecedente de extirpación de lesión de piel de tórax anterior derecho, hace aproximadamente 1 año, la cual no se consiguió su diagnóstico histopatológico. Buenas condiciones generales al momento de la extirpación de la adenopatía. No hay evidencias de neoplasias en otros sistemas y aparatos.

Diagnóstico histopatológico del ganglio (biopsia N° 82-300): Carcinoma anaplásico de células avendoides, metastásico.

El paciente fallece sin atención médica.

2. Paciente A.M. Edad 71 años. Sexo masculino. Presenta lesión ulcerada en párpado inferior derecho, de tres meses de evolución, la cual es extirpada y el diagnóstico histopatológico fue de Carcinoma anaplásico de células pequeñas (Biopsia N° 31.582-31635)

Después de la extirpación tumoral, el paciente presenta anemia persistente con pancitopenia periférica, sugestiva de enfermedad metastásica. Se le practica biopsia de médula ósea en crestas ilíacas con resultado positivo para tumor metastásico y características microscópicas similares a las conseguidas en el tumor del párpado. Posteriormente se le hizo exenteración del globo ocular y tejido intraorbitario para extirpar tumor recidivante.

COMENTARIOS

Hasta ahora han sido reportados aproximadamente 50 casos de Carcinoma trabecular de la piel o Tumor de Células de Merkel en la literatura. No hemos conseguido referencias bibliográficas acerca de este tumor en la literatura nacional.

El tumor se presenta en pacientes de edad avanzada, con un promedio de 65 años. Afecta por igual a hombres y mujeres. Aparece en el 90% de los casos reportados en áreas expuestas, especialmente en la cara. Hay una recurrencia local, después de tratamientos en un 55% y metástasis regionales ganglionares en un 75%, ocurriendo una mortalidad de un 20% por metástasis a distancia.

Debido a su semejanza con tumores neuroendocrinos extracutáneos, se debe descartar esta posibilidad, especialmente la presencia de un neuroblastoma o un carcinoma broncogénico por métodos clínicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales, antes de hacer el diagnóstico de Tumor de Células de Merkel, por ser los tumores metastásicos de origen endocrino, más frecuentemente localizados en cabeza y cuello.

Muchos pacientes sobreviven después de la extirpación quirúrgica del tumor primitivo y de las metástasis ganglionares. Es peor el pronóstico de supervivencia en aquellos con recurrencia y metástasis distales, en los cuales el uso de la radioterapia y la quimioterapia es un buen paliativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Toker C.: Trabecular carcinoma of the skin. Arch. Dermatol. 105, 107-110. 1972.
2. Dewolf, Peeters, C. Marien, K. Mebis, J. and Desmet, V.: A Cutaneous Apudoma or Merckell Cell Tumor. Cancer. 46, 1810-1816, 1980.
3. Sidhu, G.S.; Feiner, H., Flotte, T.J., Mullins J.D., Schaeffer K., Schultenover, S.J.: Merckell Cell Neoplasm: Histology electron microscopy, biology and Histogenesis. Am. J. Dermatopath. 2, 110-119, 1980.
4. Wick M.R., Thomas J.R., Scheithaver, Jackson, T.: Multifocal Merckell's Cell Tumors Associated with a cutaneous Dysplasia Syndrome. Arch. Dermatol. 119: 409-414, 1983.

5. Toker C.: Trabecular Carcinoma of the Skin. Am. J. Dermatopath. 4: 497-500, 1982.
6. Abaci, I.F., Zak, F.G.: Multicentric Amyloid containing Cutaneous Trabecular Carcinoma. Case report with ultrastructural study. J. Cut. Patholog. 6: 293-303, 1979.
7. Tang, C.K., Toker, C.: Trabecular Carcinoma of the Skin. An structural study. Cancer 42: 2311-2321, 1978.
8. Foucar, E., Dehner, L.P., Bosl, G.: Neuroendocrine (Merkel cell) Carcinoma of the Skin. A histologic and ultrastructural study of two cases. Am. J. Surg. Pathol. 4: 211-221, 1980.
9. Silva E., Mackay, B.: Neuroendocrine (Merkel Cell) Carcinoma of the Skin. An structural study of nine cases. Ultrastruct. Patholog. 2: 1-9, 1981.
10. Hartschuh, W., Grube, D.: The Merkel Cell: A Member of the APUD System? Arch. Dermatol. Res.: 265, 115-122, 1979.
11. Camisa, Ch., Weissmann, A.: Friedrich Sigmund Merkel-Part II: The Cell. Am. J. Dermatopath. 4: 527-535, 1982.
12. English, K.B.: Morphogenesis of Hair Disc (Haarscheiben) in rats. J. Invest. Dermatol. 69: 58-67, 1977.
13. Hartschuh, W., Wike, E., Buchler, M.: Methionine-enkephalin-like immunoreactivity in Merkel Cell. Cell. Tiss. Res. 201: 343-348, 1979.
14. English, K.B.: Cell Types in Cutaneous Type I Mechanoreceptors and their Alterations with Injury. Am. J. Anat. 141: 105-126, 1974.

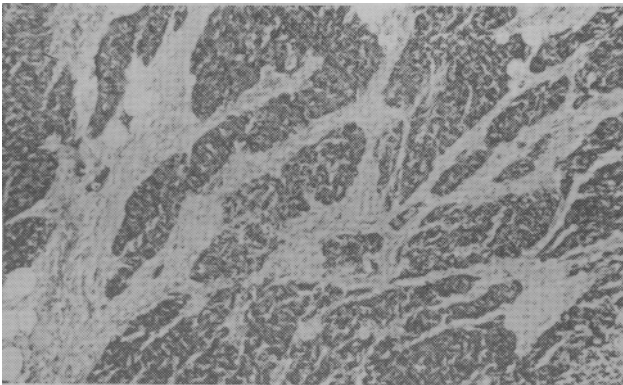


Foto 1. Aspecto trabecular del tumor con células pequeñas e hiper cromáticas y escasa diferenciación (H.E. 25X).

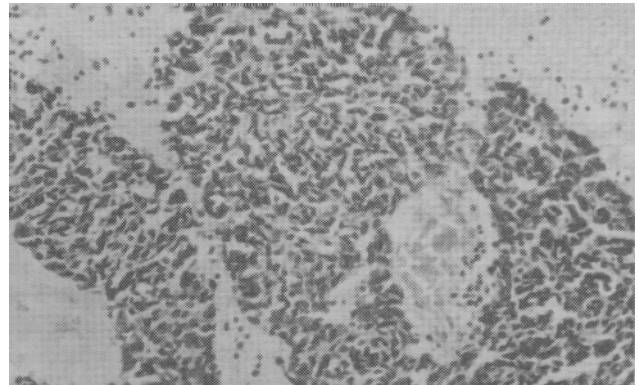


Foto 2. Células pequeñas pleomórficas dispuestas en tra béculas. Estroma con infiltrados discretos, de tipo leucoci tario (H.E. 63X).

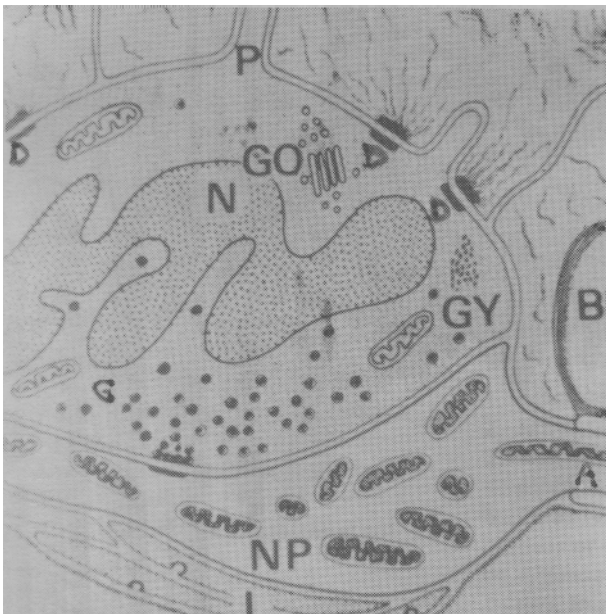


Foto 4. Dibujo esquemático de una célula de Merkel y su asociación con la membrana basal de la epidermis y la lámina neural de un axón mielinico.
 N: Núcleo multilobulado de la célula de Merkel.
 GO: Aparato de Golgi
 GY: Glucogeno
 D: Desmosomas
 P: Proceso citoplasmático
 G: Gránulos característicos de la célula de Merkel.
 NP: Lámina neural en contacto con la célula de Merkel.
 A: Axón mielinico de la respectiva lámina neural.
 B: Membrana basal de la epidermis.

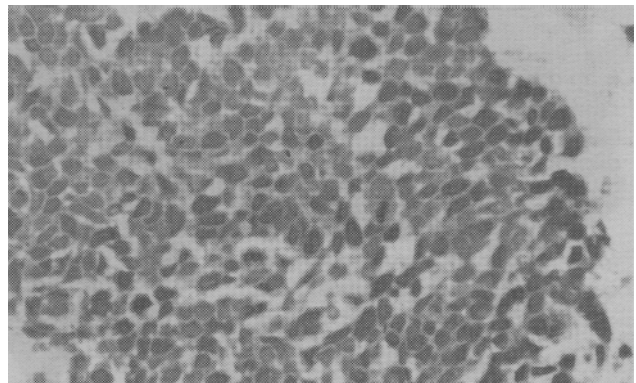


Foto 3. Disposición compacta de ce lulas hiper cromáticas e irregulares, de pequeño tamaño, aspecto "avenoide" con numerosas mitosis (H.E. 160X).

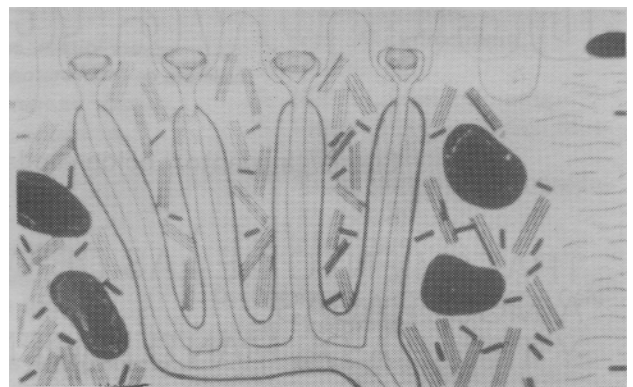


Foto 5. Diagrama que muestra un Disco de Merkel, forma do por varias células de Merkel y sus conexiones axónicas respectivas.