

CARCINOMA DE MERKEL VS TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO

IMPORTANCIA DE SU DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL A NIVEL MOLECULAR

Dra. María Virginia Bürgesser ^(a), Dra. Vanesa Palla ^(b), Dra. Ana Diller^(c).

(a), (b), (c) Servicio de Patología – Hospital Privado Centro Médico de Córdoba. Córdoba, Argentina

RESUMEN

El carcinoma de Merkel y el Tumor Neuroectodérmico Primitivo corresponden a tumores de células pequeñas y azules. Su diagnóstico diferencial es difícil dada la similar morfología y la superposición del panel de inmunohistoquímica, siendo necesario el uso de biología molecular. Se reporta el caso de un hombre de 54 años, con tumoración en muslo, realizándose biopsia, cuyo resultado histopatológico evidencia Tumor Neuroendócrino Maligno, Synaptofisina y Enolasa Neuronal Específica positivo, sin expresión de CD99 ni de CK20. Se evalúa la presencia de la traslocación (11:22), cuyo resultado fue negativo. Se destaca la importancia del diagnóstico diferencial entre ambas entidades dado que presentan tratamientos y pronósticos diferentes. La morfología del tumor, tipo células redondas y azules, y la inmunohistoquímica sólo indican la presencia de un tumor neuroendócrino maligno. La confirmación surge a partir de la presencia de la traslocación 11;22 en el tumor neuroectodérmico primitivo.

Palabras clave.- Tumor, biología molecular, inmunohistoquímica

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma and primitive neuroectodermal tumors are small round blue cell tumors. Their differential diagnosis is difficult due to similar morphology and overlapping of immunohistochemical panel, requiring the use of molecular biology. We report the case of a 54 year-old man, with a mass in the thigh, whose biopsy revealed a malignant neuroendocrine tumor, synaptophysin and neuron-specific enolase positive, and CD99 and CK20 negative. We evaluated the presence of the translocation (11:22), which was negative. The differential diagnosis between these entities is important because they present different treatments and prognoses. The morphology of the tumor, round and blue cell type, and the immunohistochemistry panel only indicate the presence of a malignant neuroendocrine tumor. The confirmation comes from the presence of the translocation 11:22 in primitive neuroectodermal tumor.

Key words.- Tumor, molecular biology, immunohistochemistry.

CORRESPONDENCIA:

María Virginia Bürgesser, Dirección: Naciones Unidas 346. Barrio Parque Vélez Sarsfield. Córdoba, Argentina. CP: X5016KEH
Teléfono: 0351-4688829. Fax: 0351-4688826. e-mail: virburgesser@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de Merkel (CM) y el Tumor Neuroectodérmico Primitivo (PNET) corresponden al grupo de tumores de células pequeñas y azules. Su diagnóstico diferencial se realiza en función de su histomorfología, de su expresión inmunohistoquímica y del uso de biología molecular.¹

Se reporta el caso de un hombre de 54 años de edad, quien presenta tumoración en muslo izquierdo, cuya biopsia evidencia Tumor Neuroendócrino Maligno, Sinaptofisina (SYN) y Enolasa Neuronal Específica (NSE) positivos, aplicándose biología molecular para realizar el diagnóstico diferencial entre CM y PNET, dado que su tratamiento y pronóstico son diferentes.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 54 años, quien concurre a la consulta en nuestra Institución. Tenía una historia de dolor en muslo izquierdo de un año de evolución, al que se le agregó, nueve meses después, una tumoración en el mismo sitio, con crecimiento progresivo. Una Resonancia Nuclear Magnética (RNM) mostró una lesión sólida, ocupante de espacio de 19 cm. que englobaba el tercio medio e inferior del fémur izquierdo con compromiso del tejido óseo trabecular y del tejido muscular circundante.

Se realizó biopsia de la lesión en otra institución, cuyo informe de Patología evidenció un Tumor Neuroendócrino de partes blandas, Antígeno Común Leucocitario (CD45), Mioglobina (MyoD) y Cromogranina (CHR) negativos y Vimentina (VIM) focalmente positivo.

Debido a ese diagnóstico, realizó una consulta con el servicio de Oncología de nuestro hospital. Se solicitó revisión del taco, ampliándose el panel de IHQ, cuyos resultados fueron SYN y NSE positivos, Antígeno Epitelial de Membrana (EMA) y VIM focalmente positivos y Citoqueratina 20 (CK20), Panqueratina (AE1/AE3), Desmina (DES) y CD99 negativos, con un factor de proliferación (Ki67) del 90%. El informe patológico indicó Tumor Neuroendócrino Maligno SYN y NSE positivos con factor de proliferación alto (90%). Se incluyó una nota que destacaba que la positividad para los marcadores neuroendócrinos sugería en primer lugar un CM pero un PNET no podía descartarse.

El paciente fue sometido a resección parcial del tumor, enviándose la pieza quirúrgica al servicio de Patología.

La microscopía reveló una neoplasia maligna constituida por células moderadamente pleomorfas, con núcleo oval y cromatina granular, dispuestas en un patrón difuso (Fig. 1), con cierto grado de discohesividad y formación de pseudorosetas aisladas infiltraban el tejido muscular.

La inmunomarcación indicó positividad para SYN y NSE (Fig. 2), y negatividad para CK20, CD45 y CD99, confirmándose el diagnóstico previo. El factor de proliferación fue del 90% (Fig. 3). Dada la disyuntiva, se sugirió realizar un estudio citogenético por Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), para evaluar la traslocación (11:22), obteniéndose un resultado negativo, descartándose de esta forma el diagnóstico de PNET.

El paciente fue tratado con protocolo de quimioterapia para CM, con buena evolución.

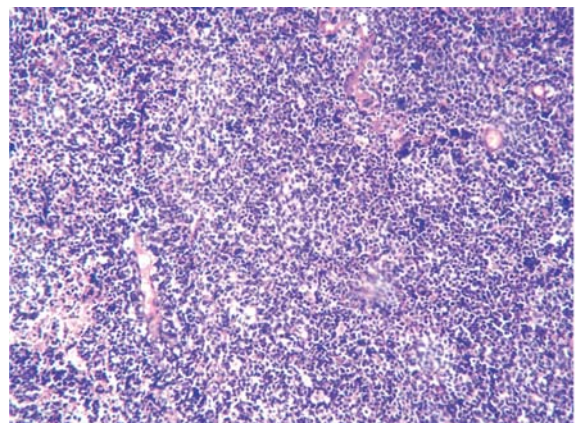


Fig. 1- Microfotografía 10X H/E: Proliferación difusa de células redondas y azules

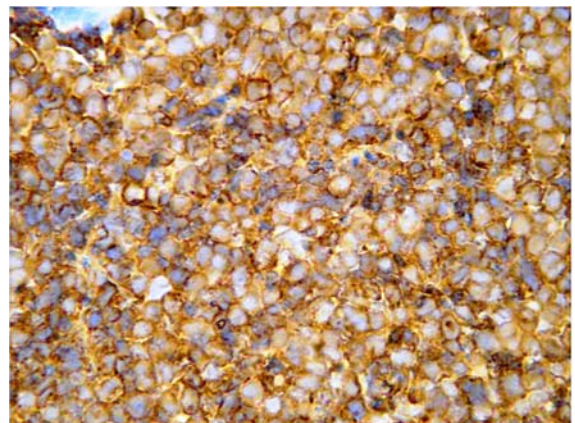


Fig. 2 - Microfotografía 40X NSE: Tinción membranosa de las células tumorales

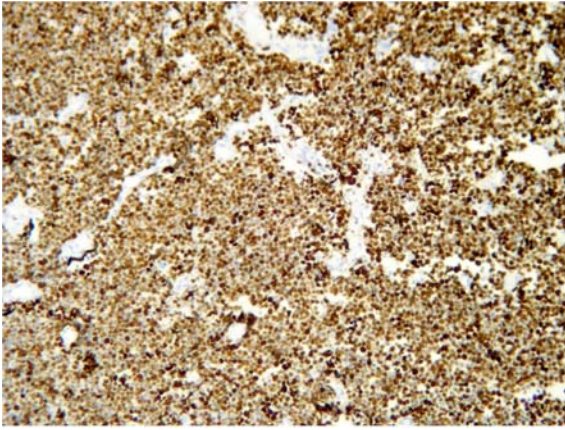


Fig. 3 - Microfotografía 40X Ki67: Tinción nuclear de las células tumorales que evidencia un alto factor de proliferación

DISCUSIÓN

El caso plantea la importancia del diagnóstico diferencial entre CM y PNET dado que ambas presentan tratamientos y pronósticos diferentes. La morfología del tumor y la IHQ (SYN y NSE positivos, CK20 y CD 99 negativos) sólo indican la presencia de un tumor neuroendócrino maligno, pero no permiten determinar un diagnóstico de certeza, por lo que es necesario dilucidarlo con la biología molecular.¹

El CM suele presentarse en mayores de 65 años y suele afectar la región de cabeza y cuello. Su presentación en mujeres, a edad más temprana, el compromiso de extremidades y la enfermedad localizada tienen mejor pronóstico. Lo contrario sucede con el sexo masculino, el tamaño tumoral, la afectación del tronco y la presencia de metástasis linfáticas en el momento del diagnóstico.^{2,3-5}

Compromete en forma más común la piel, pudiendo extenderse al tejido celular subcutáneo, aunque casos de ubicación intramuscular y ósea han sido descritos en miembro inferior. Además se conoce que algunos tumores podrían experimentar regresión espontánea, con metástasis a tejidos blandos.^{3,6-8}

Sus características histopatológicas son las de los tumores de células pequeñas y azules. Las mismas suelen disponerse en un patrón sólido. El 90% de ellas son positivas para CK20 y negativas para Citoqueratina 7 (CK7) aunque se ha reportado que entre un 5 a 25% pueden ser negativas para el

primer marcador. También se han descrito casos en los que este panel de IHQ se invierte. La expresión de marcadores neuroendócrinos es casi constante, con una marcación cercana al 100% de SYN, al 90% en NSE y al 60% en CHR. En forma variable, pueden expresar EMA, CD56 y CD117, hasta en un 55% de los casos. Es más, se ha reportado que hasta un 55% puede expresar CD99.^{6,9,10}

Por otro lado, el PNET suele afectar a menores a 30 años, con ligero predominio masculino. Compromete en orden de frecuencia: tronco y pared torácica (46%), región paraespinal (10%), extremidades (21%) y abdomen y pelvis (17%). El compromiso óseo es común, con afectación de la cavidad medular y extensión a corteza y músculos. Además existen las formas de novo en tejidos blandos. Los factores que indican mejor pronóstico corresponden a la ubicación, la ausencia de extensión local y de metástasis al momento del diagnóstico.^{9,10}

En la microscopía las células son similares a las anteriormente descritas. Se disponen en un patrón sólido. Pueden formar pseudorosetas y hasta verdaderas rosetas. El 95% de las células expresan CD99. Además se reconoce expresión de marcadores neuroendócrinos (NSE en un 88%, SYN en un 62% y CRO en un 22%). La marcación para EMA y CD56 es variable. El CD117 es positivo en alrededor del 30% de los casos. Se ha descrito además la expresión de citoqueratinas.^{10,11}

La confirmación diagnóstica surge a partir de la presencia en más del 95% de los casos de PNET de la traslocación recíproca 11;22 (q24;q12), que resulta en la fusión del gen Ewing's sarcoma (EWS) con los genes FLI o ERG.¹²

CONCLUSIONES

Debido a que la aplicación del CD99 como marcador diagnóstico no es recomendada dada la superposición reconocida entre PNET y CM, se sugiere que la evaluación del cuadro clínico, el estudio de la histomorfología, la realización de un amplio panel de IHQ y el análisis citogenético constituyen los pilares principales para un diagnóstico de certeza, destacándose su importancia porque presentan tratamientos y pronósticos diferentes.

Bibliografía

- 1.- Nicholson S, McDermott M, Swanson P. CD99 and cytokeratin-20 in small-cell and basaloid tumors of the skin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000; 8(1):37-41.
- 2.- Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero J. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopath*. 2005; 46(6):622-34.
- 3.- Pilavaki M, Chourmouzi D, Nenopoulou. Merkel cell carcinoma of the leg mimicking soft tissue sarcoma in a patient with breast cancer history. MRI findings. *Europ Journ of Radiol Extra*. 2003; 48(2):43-7.
- 4.- Moayed S, Maldjianb C, Adam R. Magnetic resonance imaging appearance of metastatic Merkel cell carcinoma to the sacrum and epidural space. *Magn Reson Imag*. 2000; 18(8):1039-42.
- 5.- Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY, Chan JB, Lau 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(2):226-34.
- 6.- Beer T. Merkel cell carcinomas with CK20 negative and CK7 positive immunostaining. *J Cutan Pathol*. 2009; 36(3):385-6.
- 7.- Calder K, Coplowitz S, Schlauder S. A case series and immunophenotypic analysis of CK20-/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol*. 2007; 34(12):918-23.
- 8.- Calder K, Coplowitz S, Schlauder S. A case series and immunophenotypic analysis of CK20-/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol*. 2007; 34(12):918-23.
9. Yang D, Holden J, Florell S. CD117, CK20, TTF-1, and DNA topoisomerase II-alpha antigen expression in small cell tumors. *J Cutan Pathol*. 2004; 31(3):254-61.
- 10.- Yang D, Holden J, Florell S. CD117, CK20, TTF-1, and DNA topoisomerase II-alpha antigen expression in small cell tumors. *J Cutan Pathol*. 2004; 31(3):254-61.
- 11.- Nagaya T, Tanaka N, Kamijo A. Primitive neuroectodermal tumor as a differential diagnosis of CD56-positive tumors in adults. *Intern Med*. 2009; 48(15):1267-72.
- 12.- Kara I, Gonlusen G, Sahin B. A general aspect on soft-tissue sarcoma and c-kit expression in primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. Is there any role in disease process? *Saudi Med J*. 2005; 26(8):1190-6.

Del Editor

PUBLICACIÓN DUPLICADA

El estándar de una publicación científica dicta que los artículos originales enviados para publicación no han sido publicados previamente ni están siendo considerados simultáneamente para su publicación en otra revista científica periódica. Los autores que envíen artículos para ser considerados en "ONCOLOGÍA" serán recordados de este requerimiento al firmar la carta de exclusividad y la de cesión de los derechos de autor sobre la publicación enviada. La duplicación de una publicación es contraria a la ética que gobierna la difusión de la información científica y los autores de trabajos científicos deben estar conscientes de que esta conducta es inaceptable.