



## **CARCINOMA NEUROENDOCRINO PRIMARIO CUTÁNEO. A PROPÓSITO DE UN CASO**

**Autores:** Raisel García Pérez <sup>1</sup>, Jypsys de la Caridad Cabera Evin <sup>2</sup>, Carmen Patricia Alfonso González <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Especialista de Primer grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas Morfológicas. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas "Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en MGI e Histología. Profesora asistente. Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas Morfológicas. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas "Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Villa Clara. Cuba.

<sup>3</sup> Especialista de Primer Grado en MGI y Anatomía Patológica. Profesora asistente de la Universidad de Ciencias Médicas "Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Facultad de Medicina. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital "Celestino Hernández Robau". Villa Clara. Cuba.

### **RESUMEN**

**Introducción:** El carcinoma neuroendocrino primario cutáneo es una neoplasia poco frecuente, con diferenciación epitelial y neuroendocrina, con comportamiento biológico muy agresivo, que con frecuencia origina recidivas regionales y metástasis. **Objetivo:** considerar el carcinoma neuroendocrino de la piel como posible diagnóstico en pacientes de piel blanca y edad avanzada. **Material y métodos:** Los datos clínicos del paciente fueron obtenidos de la historia clínica. Las láminas histológicas se obtuvieron y fotografiaron en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Celestino Hernández. Se presenta un paciente de 67 años de edad, piel blanca, con antecedentes de hipertensión arterial, con una lesión cutánea en la sien izquierda de crecimiento rápido en las últimas semanas previas al diagnóstico. **Resultados y discusión:** en el estudio histopatológico, se describió lesión dérmica constituida por células



redondas, basófilas, monomorfas, con núcleos vesiculosos. La expresión de marcadores neuroendocrinos en el estudio inmunohistoquímico permitió el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino primario cutáneo y hacer el diagnóstico diferencial con un linfoma cutáneo de células grandes, que fue la primera entidad en la que se pensó. **Conclusiones:** el diagnóstico correcto de esta neoplasia cutánea es de suma importancia, en aras de garantizar un tratamiento adecuado que mejore el pronóstico de estos pacientes.

**Palabras claves:** carcinoma neuroendocrino primario, estudio inmunohistoquímico.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma neuroendocrino primario cutáneo o carcinoma de células de Merkel es una neoplasia maligna poco frecuente de la piel que afecta principalmente a pacientes de edad avanzada y de piel blanca, con alta tendencia a la recidiva local y a la aparición de metástasis linfáticas y a distancia. <sup>(1)</sup>

Fue descrito por primera vez en 1972 por Toker C et al. <sup>(1,2)</sup> con el nombre de "carcinoma trabecular de la piel", lo cual sugería un posible origen glandular. Hasta hace poco tiempo, se creía que esta neoplasia maligna se originaba a partir de las células de Merkel de la piel, pero estudios más recientes han mostrado que el carcinoma neuroendocrino primario cutáneo se origina con más probabilidad a partir de las células madres epidérmicas, situadas en la capa basal de la piel con capacidad de diferenciación epitelial y neuroendocrina. <sup>(2,4,5,6)</sup>

Su etiología exacta no está del todo comprendida, pero se ha postulado su relación con las radiaciones solares ultravioletas, la inmunodepresión y la infección cutánea por un virus denominado poliomavirus de células de Merkel (MCV o MCPyV) que ha sido encontrado en el genoma de las células del tumor. <sup>(1,5,6)</sup>

El carcinoma neuroendocrino primario cutáneo afecta casi exclusivamente a la raza blanca, mientras que es excepcional en la raza negra. Ocurre con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, con una edad media al diagnóstico que oscila entre 75 y 80 años. Solo un 5% de los pacientes son menores de 50 años, habitualmente asociados a algún tipo de inmunosupresión. <sup>(3,5)</sup>

**Objetivo:** Considerar el carcinoma neuroendocrino primario cutáneo como posible diagnóstico en lesiones de áreas fotoexpuestas de cabeza y cuello, en pacientes de piel blanca y edad avanzada de ambos sexos.



## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó el estudio anatomopatológico de una lesión de piel, en el Hospital Universitario Docente Celestino Hernández Robau, de Villa Clara, en el año 2017.

Los datos clínicos referidos en el presente trabajo fueron obtenidos a partir de la revisión documental de la historia clínica del paciente que presentó la lesión.

Las láminas histológicas fueron obtenidas y fotografiadas en el departamento de Anatomía Patológica del hospital. Se realizó la captación de imágenes con una cámara digital Olympus G11 semiprofesional, acoplada a un microscopio binocular Olympus BH-2 CCD Scion (lente objetivo 10X y 40X), (lente ocular 10X).

El presente trabajo se realizó sobre la base del análisis documental de la historia clínica del paciente y de los hallazgos histopatológicos en el estudio microscópico de la lesión cutánea, por lo que no se violó ninguno de los principios de la ética en la investigación. Se tuvo en cuenta además el consentimiento del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Celestino Hernández y la debida autorización de los directivos de esa institución y del Jefe de Departamento de Anatomía Patológica para la realización de este trabajo.

**Presentación del caso:** paciente masculino, de 67 años de edad, piel blanca, con antecedentes de hipertensión arterial y tratamiento con enalapril y diuréticos, que acudió a la consulta multidisciplinaria de cabeza y cuello por presentar una lesión tumoral a nivel de la piel de la sien izquierda, no dolorosa, pero con un crecimiento rápido en las últimas 10 semanas, al punto de casi duplicar su tamaño original durante ese período de tiempo.

Al examen físico, se observó lesión de aspecto nodular, redondeada, de 2,5 cm de diámetro, no dolorosa, de color violáceo, bien delimitada y no adherida a planos profundos. Al examen físico de las cadenas ganglionares occipitales, periauriculares y cervicales, no se palparon adenomegalias.

En los complementarios realizados, se detectaron cifras de hemoglobina (Hb) de 10,8 g/dl; el resto del hemograma, la química sanguínea y el coagulograma, se encontraban dentro de los parámetros normales.

Por el crecimiento rápido y la sospecha clínica de malignidad, se decidió la realización de biopsia excisional de la lesión, la cual fue enviada al departamento



de Anatomía Patológica para su estudio, con la impresión diagnóstica clínica de carcinoma epidermoide.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el estudio histopatológico (biopsia 1942/17), se describió lesión dérmica constituida por células redondas, basófilas, monomorfas, con núcleos grandes vesiculosos dispuestas en nódulos sólidos, con abundantes figuras mitóticas (Figura 1). La lesión involucraba todo el espesor de la dermis con extensión a la grasa subcutánea. Bordes de sección quirúrgica libres de tumor. Se diagnosticó de forma provisional como un linfoma difuso cutáneo de células grandes B. Se seleccionó el fragmento de la lesión más representativo para confirmar diagnóstico mediante inmunohistoquímica.

En el estudio inmunohistoquímico realizado se descartó el diagnóstico inicial de linfoma cutáneo, pues los marcadores linfoides CD45 (LCA), CD3, CD20, CD79a y CD5 resultaron negativos. En cambio, la tinción con citoqueratina 20 fue positiva (Figura 2), con una tinción citoplasmática paranuclear, en motas, muy característica (dot-like). De igual forma, las tinciones con los marcadores neuroendocrinos cromogranina A (Figura 3) y CD56 resultaron positivas con patrón citoplasmático granular. El índice de proliferación determinado a través del marcador Ki67 fue del 40% (Figura 4). El diagnóstico anatomopatológico definitivo fue de carcinoma neuroendocrino primario cutáneo (carcinoma de células de Merkel).

Este tumor maligno de la piel es una neoplasia muy poco frecuente que afecta por igual a ambos sexos, principalmente a las personas de piel blanca. Normalmente, se asienta sobre áreas expuestas al sol, con un predominio de la cabeza y el cuello, especialmente en la zona periocular, aunque también puede aparecer en otras localizaciones anatómicas. <sup>(6,7)</sup>

Desde el punto de vista clínico, se presenta como una pápula indurada o un nódulo, violáceo e indoloro, habitualmente no ulcerado, que mide en torno a 1,5-2 cm y de varios meses de evolución. La mayoría de las ocasiones se extirpa con el diagnóstico de sospecha de carcinoma basocelular, pero en el estudio microscópico muestra una imagen histológica y un perfil inmunohistoquímico característicos. <sup>(6)</sup>

En términos microscópicos, el carcinoma neuroendocrino primario de la piel es una lesión dérmica, constituida por células redondas, basófilas, monomorfas,



con núcleos grandes vesiculosos que con frecuencia presentan una cromatina fina y granular, que se conoce como “en sal y pimienta”. Con frecuencia se observan áreas necróticas, núcleos picnóticos y abundantes figuras mitóticas. Se han descrito varios patrones histológicos, entre los que destacan el patrón trabecular, nodular y difuso, aunque ninguno de ellos tiene alguna implicación en el pronóstico. <sup>(6,7)</sup>

El carcinoma neuroendocrino primario cutáneo puede parecer en su inicio una lesión benigna y demorar así el tratamiento, por lo que se ha definido el acrónimo «AEIOU» (Asintomático, Expansión rápida, Inmunosupresión, mayores de 50 años (Old) y exposición Ultravioleta) en un intento de resumir las características clínicas más importantes de dicho tumor, y de esa forma no retrasar el diagnóstico. <sup>(4,5,6,8)</sup>

Es un tumor muy agresivo, con gran tendencia a la recidiva local y a hacer metástasis con frecuencia, sobre todo a nivel de la piel, ganglios, hígado, pulmones, hueso y cerebro, por lo que es de suma importancia realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras lesiones de morfología similar, pero con distinta evolución clínica para la aplicación de tratamientos eficaces. <sup>(4,6,7)</sup>

Las técnicas inmunohistoquímicas facilitan ese diagnóstico diferencial, siendo el principal, con el carcinoma de células pequeñas de pulmón, metastásico a piel. El carcinoma neuroendocrino primario cutáneo expresa citoqueratinas, especialmente la citoqueratina 20 (CK20) con una típica bola paranuclear (patrón dot-like) y es negativo para la citoqueratina 7 (CK7), que se expresa en los carcinomas de células pequeñas de pulmón; la expresión de neurofilamentos, a modo de bola paranuclear en el carcinoma neuroendocrino primario cutáneo es a menudo negativa en los carcinomas microcíticos pulmonares, siendo positivos ambos tumores para enolasa neuronal específica y ocasionalmente para CD99 de expresión citoplasmática. Otras entidades a considerar son el linfoma (donde se observa negatividad para citoqueratinas y positividad para antígeno leucocitario común (LCA) y los marcadores de linfocitos B o T correspondientes), el melanoma de células pequeñas (negatividad para citoqueratinas y positividad para la proteína S-100) y el tumor neuroectodérmico primitivo (con negatividad para citoqueratinas y positividad para enolasa neuronal específica y CD99 con tinción de membrana). <sup>(6,9,10)</sup>



## CONCLUSIONES

El carcinoma neuroendocrino primario cutáneo debe siempre tenerse en cuenta como posible diagnóstico de lesiones en áreas fotoexpuestas de cabeza y cuello, en pacientes de ambos sexos, con piel blanca y edad avanzada.

El diagnóstico anatomopatológico de esta neoplasia siempre es un gran desafío para los patólogos, pues una inexactitud diagnóstica puede ocasionar repercusiones potencialmente serias para el paciente, por lo que el uso de la inmunohistoquímica como complemento de la microscopía óptica convencional es de gran importancia para arribar a un diagnóstico concluyente.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vila Blanco JM, Nabhan S. Carcinoma de células de Merkel: estudio de 3 casos. Rev Chil Cir [Internet]. 2016 Dic [citado 1 de agosto de 2021]; 68(6):456-461. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262016000600012&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262016000600012&lng=es)
2. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. Cancer. 1978; 42:2311-2321.
3. Guarnaluse Brooks R, Jiménez Galainena JJ, Torriani Mendoza GP. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de un caso. Rev. haban cienc méd[Internet]. 2014 Feb [citado 2 de agosto de 2021]; 13(1):55-60. Disponible en:



[http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2014000100007&lng=es](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000100007&lng=es)

4. Mendez-Matthey V, Torres-Grabiell L. Carcinoma cutáneo de células de Merkel de presentación acral. *Revista Finlay* [Internet]. 2020. [citado 5 de agosto de 2021]; 10(3): [aprox. 9 p.].  
Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/850>
5. Barquero Orias DE, Landaverde Recinos DU, Segura Guevara JM. Carcinoma de células de Merkel: patogénesis, manejo y tratamientos emergentes. *Rev.méd.sinerg.* [Internet]. 2019 [citado 7 de agosto de 2021]; 4(5):15-23.  
<https://doi.org/10.31434/rms.v4i5.189>
6. Álvarez-Aveitia MA, Boeta-Ángeles L, Candanero-González F, De la Torre-Trueba DM, Guel-Pañola JA, López-Ibarra M, et al. Reunión multidisciplinaria sobre carcinoma de células de Merkel. *Dermatol Rev Mex.* [Internet]. 2020. [citado 8 de agosto de 2021]; 64(5):535-555.  
Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2020/rmd205f.pdf>
7. Rodríguez Morales JR, García Rivero M. Carcinoma de células de Merkel: a propósito de un caso. *Medicent Electrón.* [Internet]. 2017 Jun. [citado 8 de agosto de 2021].;21(2):161-164. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432017000200013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000200013&lng=es)
8. Walsh NM. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma (1986-2016): a 30 years perspective. *J Cutan Pathol.* [Internet].2016 Dec. [citado 9 de agosto de 2021]; 43(12):1150-1154.  
<https://doi.org/10.1111/cup.12812>
9. Kervarrec T, Tallet A, Miquelestorena-Standley E, Houben R, Schrama D, Gambichler T, et al. Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell



Segundo Congreso Virtual de  
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.  
Manzanillo.



carcinoma from other neuroendocrine carcinomas. Mod Pathol 32, 499-510 (2019)

<https://doi.org/10.1038/s41379-018-0155-y>

10. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Form Supplement. 8<sup>th</sup> ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer;2018. Disponible en:

<https://cancerstaging.org/references->

[tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf](https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf)



**Anexos:**

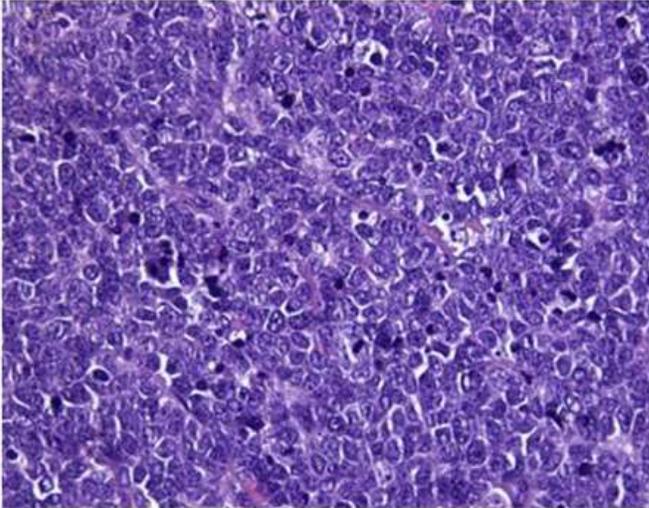


Figura 1. Lesión constituida por células atípicas, pequeñas, redondas y basófilas con numerosas figuras mitóticas (Tinción: Hematoxilina-eosina.X100)

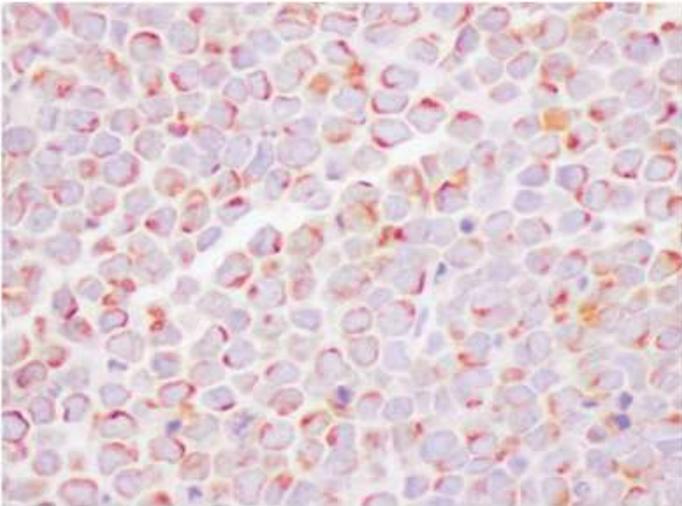


Figura 2: Células tumorales positivas a la tinción con citoqueratina 20 (CK20) con un patrón paranuclear en motas (dot-like) característico (CK20, X400).

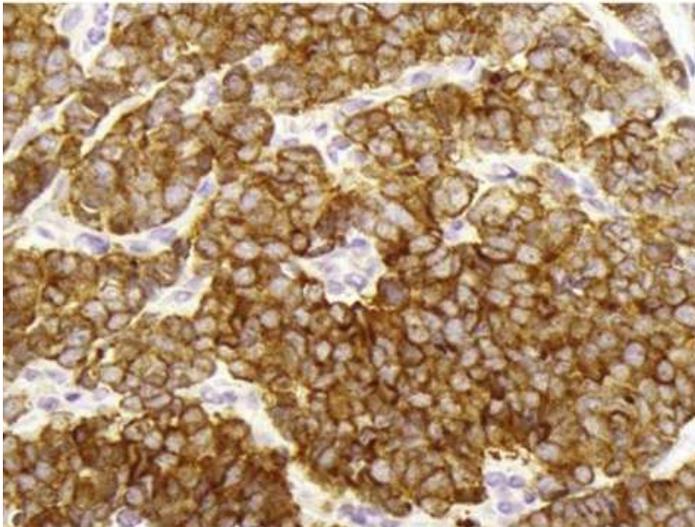


Figura 3: Tinción inmunohistoquímica de diferenciación neuroendocrina (cromogranina), las células tumorales muestran una tinción citoplasmática granular. (Cromogranina A, x400)

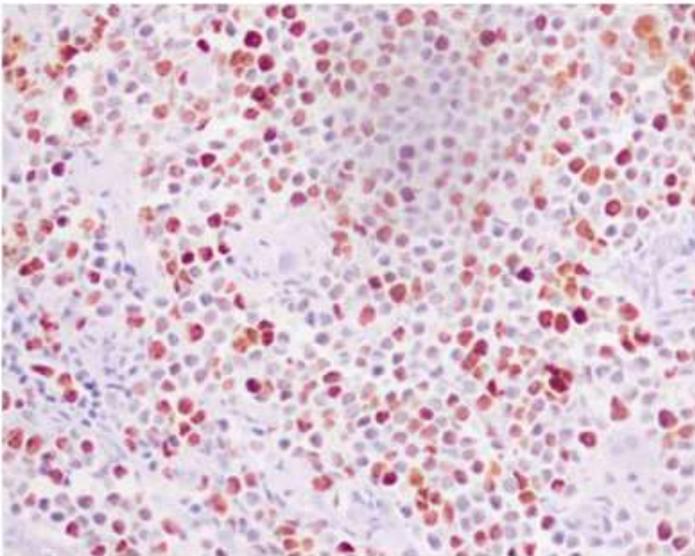


Figura 4: Tinción inmunohistoquímica en donde se muestra alto índice de células en proliferación (Ki67, x100).