

CASO CLÍNICO

1. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
 - a. Doctora en Ciencias Médicas. ORCID 0000-0002-9937-1850
 - b. Médico. ORCID 0000-0001-9366-6343
 - c. Doctor en Medicina Clínica. ORCID 0000-0002-5433-7149

Declaración de aspectos éticos

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Recibido: 28 diciembre 2021

Aceptado: 23 marzo 2022

Publicación en línea: 12 de septiembre 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com.

Citar como: Torres-Cepeda D, Rondón-Tapia M, Reyna-Villasmil E. Carcinoma primario de células de Merkel vulvar. Rev peru ginecol obstet. 2022;68(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2442>

Carcinoma primario de células de Merkel vulvar

Primary Merkel vulvar cell carcinoma

Duly Torres-Cepeda^{1a}, Martha Rondón-Tapia^{1b}, Eduardo Reyna-Villasmil^{1c}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2442>

RESUMEN

Las células de Merkel se describieron originalmente en el estrato basal de la epidermis, con propiedades neuroendocrinas. El carcinoma de células de Merkel de la vulva es una neoplasia extremadamente rara y altamente agresiva. Existen pocos casos de estos tumores, la mayoría de los cuales han sido considerados tumores neuroendocrinos. El origen histológico y la etiología de esta enfermedad son controvertidas. Debido a su rareza en esta localización, no está claro si se comporta de manera diferente a los carcinomas de piel similares en otras localizaciones. Se presenta un caso de carcinoma primario de células de Merkel vulvar. El examen de biopsia por escisión reveló una tumoración de 4 x 3 centímetros en el tercio posterior del labio mayor izquierdo de la vulva sin afectación de los ganglios linfáticos. La paciente fue sometida a vulvectomía radical y disección bilateral de ganglios linfáticos inguinales. La evaluación histológica postoperatoria no mostró metástasis regionales ni distantes.

Palabras clave. Vulva, Carcinoma de células de Merkel; Neoplasias de la vulva

ABSTRACT

Merkel cells were originally described in the stratum basale of the epidermis with neuroendocrine properties. Merkel cell carcinoma of the vulva is an extremely rare and highly aggressive neoplasm. There are few cases of these tumors, most of which have been considered neuroendocrine tumors. The histologic origin and etiology of this disease are controversial. It is known for his aggressive behavior and propensity for early diffusion. Because of its rarity in this location, it is unclear whether it behaves differently from similar skin carcinomas in other locations. A case of primary vulvar Merkel cell carcinoma is presented. Excisional biopsy examination revealed a 4 x 3-centimeter tumor in the posterior third of the left labium majus of the vulva without lymph node involvement. The patient underwent radical vulvectomy and bilateral inguinal lymph node dissection. Postoperative histological evaluation showed no regional or distant metastases.

Key words: Vulva, Carcinoma, Merkel cell, Vulvar neoplasms

INTRODUCCIÓN

Las células de Merkel son componentes de la capa basal de la epidermis y del epitelio folicular. Forman grupos en áreas de percepción sensorial, cercanas a las terminaciones nerviosas primarias. El carcinoma de células de Merkel (CCM) cutáneo primario probablemente tiene origen epidérmico y se observa predominantemente en la cabeza, cuello, extremidades y tronco⁽¹⁾. El CCM vulvar primario es una condición extremadamente rara, con menos de 20 casos reportados. Tiene un comportamiento agresivo y puede, en algunos casos, imitar la presentación clínica del absceso de la glándula de Bartolino^(2,3). Se presenta un caso de carcinoma primario de células de Merkel vulvar.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente de 60 años, gesta 7, para 7, quien consultó por presentar dolor y prurito vulvar de aproximadamente 4 meses de evolución, los cuales aumentaron en el último mes, sintomatología que fue tratada previamente en forma ambulatoria con antibióticos, antimicóticos y esteroides tópicos, sin mejoría. Refería menopausia natural hacía 12 años, sin tratamiento hormonal. Negó sangrado o flujo vaginal y antecedentes personales de enfermedades crónicas o neoplasias. Los resultados de la citología del cuello uterino de hacía 9 meses eran normales.

El examen físico general no encontró alteraciones en órganos y sistemas. Al examen ginecológico se observó lesión rojiza, exofítica, firme, sin ulceraciones, móvil, de aproximadamente 4 x 3 centímetros en el tercio posterior del labio mayor izquierdo de vulva, el cual se extendía 2 centímetros hacia la pared vaginal ipsilateral, sin presencia de flujo sanguinolento o purulento. A la palpación, tanto el útero como los anexos se encontraron normales, pero se percibió linfadenopatías inguinales bilaterales de consistencia dura. Las glándulas de Bartolino estaban normales. No se palparon linfadenopatías en otras zonas. La especuloscopia de cuello uterino y vagina no evidenció alteraciones.

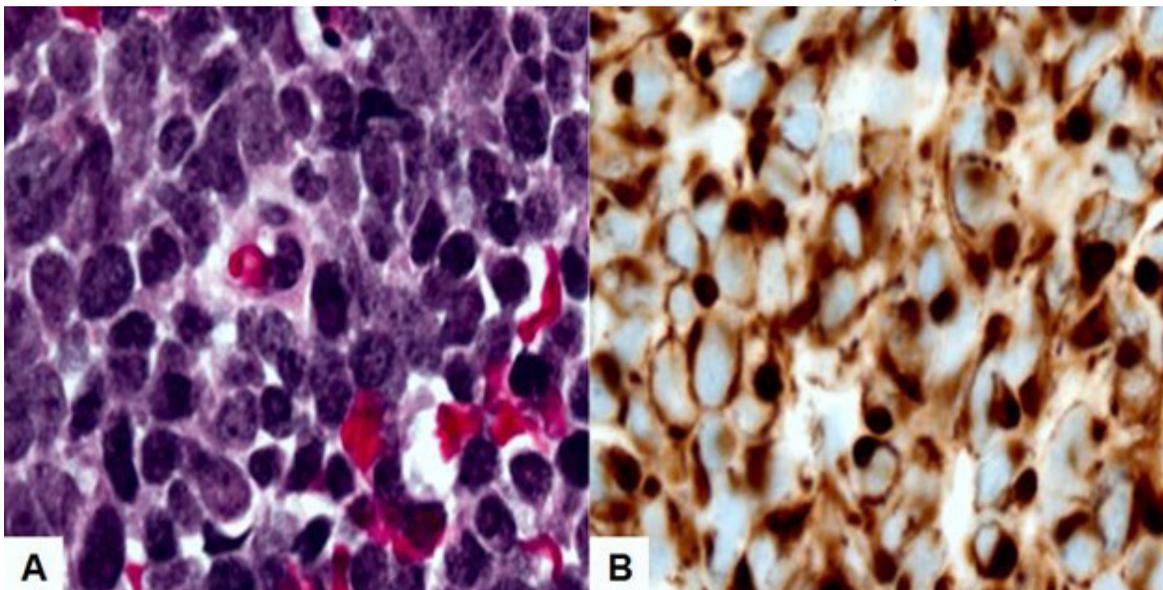
Basado en los hallazgos del examen físico, se programó para biopsia excisional debido a la posibilidad de tumoración benigna, encontrándose tumoración de 41 x 35 milímetros, bien circunscrita. Microscópicamente estaba compuesta de células tumorales redondas y pequeñas, con escaso citoplasma eosinofílico, núcleos redondos-ovalados con escasa cromatina granular, finos nucléolos agrupados en cordones, nidos e islas. Se observó epitelio escamoso estratificado superpuesto. Los márgenes de la biopsia -aproximadamente 21 milímetros desde el borde extirpado hasta la zona más cercana al tumor- no estaban tomados por la lesión. Se observó mitosis y necrosis. Las tinciones inmunohistoquímicas de las células tumorales fueron todas positivas para la citoqueratina 20, cromogranina A,

Cam 5.2 y citoqueratina de peso molecular bajo (figura 1). La tinción con citoqueratina 20 tenía un patrón de puntos perinucleares característico del carcinoma de células de Merkel. La inmunotinción de las células fue negativa para citoqueratina 7, S100, factor de transcripción tiroidea y desmina. Los hallazgos histológicos y tinción inmunohistoquímica fueron consistentes con CCM vulvar en su variante de células pequeñas.

La paciente fue sometida a vulvectomía radical con disección bilateral de ganglios linfáticos inguinales superficiales y profundos (18 en total), para asegurarse que no había afección neoplásica ganglionar; no se identificó tumor macroscópico. Los ganglios iliacos no fueron disecados, debido a que la biopsia por congelación mostró que los ganglios inguinales profundos no presentaban signos de malignidad. El postoperatorio de la paciente cursó sin complicaciones y fue dada de alta a los 5 días. La evaluación anatómopatológica de la pieza quirúrgica mostró que los márgenes de resección estaban libres de lesión. Los ganglios linfáticos inguinales superficiales y profundos bilaterales fueron negativos para enfermedad metastásica.

El seguimiento postoperatorio, incluidos ecografía abdomino-pélvica, radiografía de tórax y tomografía toraco-abdominal, no mostró evidencia de afección ganglionar regional o metástasis a distancia. Las pruebas de laboratorio fueron normales, incluyendo valores normales de CA-

FIGURA 1. MICROFOTOGRAFÍA DE CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL VULVAR EN SU VARIANTE DE CÉLULAS PEQUEÑAS. SE APRECIA CÉLULAS PEQUEÑAS CON GRANDES NÚCLEOS Y ESCASO CITOPLASMA. A. COLORACIÓN HEMATOXILINA-EOSINA. 100X. B. INMUNOTINCIÓN CON CITOQUERATINA 20. 100X.





125 y antígeno carcinoembrionario. La paciente fue referida al servicio de Oncología donde fue tratada con radioterapia postoperatoria de pelvis, vulva, periné y región inguinal según protocolo. Durante 24 meses de seguimiento, la paciente se ha mantenido sana, sin evidencia de recurrencia, compromiso regional o metástasis a distancia.

DISCUSIÓN

El CCM es el único tumor neuroendocrino vulvar de origen epitelial que existe en la literatura hasta el momento⁽¹⁾. Inicialmente se consideró que se desarrollaba de las células de Merkel. No obstante, en la actualidad se favorece su origen de una célula madre capaz de diferenciarse en diferentes líneas celulares. Afecta a los adultos mayores de raza blanca (97%) y edad entre 69 y 75 años⁽⁴⁾. Es más común en áreas expuestas al sol, como cabeza, cuello, extremidades y tronco, pero también puede ocurrir en glándulas salivales, esófago o genitales. Son tumores malignos con comportamiento agresivo y alta tasa de recurrencia local, metástasis a ganglios regionales y a distancia⁽⁵⁾.

La posible etiología del CCM es discutida. La edad avanzada, inmunosupresión y ascendencia europea son factores de riesgo alto, mientras que la radiación ultravioleta contribuye a su desarrollo⁽⁶⁾. El ADN del virus polioma fue detectado en muestras de tejido en más de la mitad de los casos, lo que sugiere un posible papel oncogénico⁽⁷⁾. Debido a su rareza, se desconoce si se comporta de manera diferente a otras localizaciones anatómicas⁽³⁾.

El diagnóstico de CCM vulvar generalmente es tardío y al momento del diagnóstico 48% de las pacientes tienen metástasis en ganglios linfáticos regionales y 15% metástasis a distancia⁽⁸⁾. La presentación clínica habitual es tumor nodular firme, de color púrpura-rojo, sin ulceración de la piel que lo recubre. Para su diagnóstico definitivo se necesita un análisis histopatológico de la lesión. Las pruebas para descartar enfermedad diseminada incluyen pruebas de funcionalismo hepático, ecografía abdominal y tomografía computarizada del tórax, abdomen, pelvis y columna vertebral⁽⁴⁾, ya que estudios *post mortem* han mostrado presencia de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, hígado y vertebras⁽⁸⁾. Debido a la proximidad de la glándula de Bartoli-

no a la piel de la vulva, el carcinoma neuroendocrino primario de la glándula debe considerarse como diagnóstico diferencial⁽²⁾.

Los CCM se subdividen en tres grupos reconocibles histológicamente. La variedad de células intermedias constituye la mayoría de los casos y muestra nódulos grandes y sólidos con láminas difusas de células basófilas, núcleos redondos-ovalados característicos y nucléolos poco visibles. El segundo grupo es la variante de células pequeñas que tiene células redondas pequeñas con escaso citoplasma, núcleos hipercromáticos ovalados y nucléolos prominentes. Las células tumorales forman láminas sólidas o agrupaciones. El tercer grupo es la variante trabecular que es el menos común y tiene células redondas-polygonales con abundante citoplasma, núcleos vesiculares redondos ubicados centralmente y nucléolos discretos dispuestos en forma de nódulos, trabéculas o cintas⁽⁹⁾.

Los CCM son difíciles de diferenciar de melanomas, linfomas y carcinomas de células de avena metastásicos por microscopia óptica exclusivamente, por lo que es necesario técnicas diagnósticas adicionales como tinción inmunohistoquímica. El CCM expresa varios marcadores moleculares que lo distinguen del carcinoma de células pequeñas del pulmón y otros órganos internos⁽⁶⁾. Sin embargo, ambos tumores muestran gránulos neurosecretorios y tienen un curso clínico agresivo. Las células tumorales del CCM se tiñen positivamente a marcadores como cromogranina, sinaptofisina, enolasa específica de la neurona o CD56. La tinción perinuclear por citoqueratina 20 es la marca que distingue estas neoplasias malignas, ya que más del 90% son citoqueratina 20 positivos, lo cual lo convierte en el marcador característico⁽⁸⁾. Otro marcador de antígeno útil es el factor de transcripción tiroidea, que es positivo en el 90% de los carcinomas neuroendocrinos de pulmón, 34% de vagina y 20% del cuello uterino, pero no en el CCM⁽¹⁰⁾.

Debido a su comportamiento agresivo, el CCM tiene un pronóstico extremadamente malo. Además del estadio de la enfermedad, otros factores que influyen en el pronóstico son tamaño tumoral, profundidad de la invasión, diferenciación histológica y afección de los ganglios linfáticos⁽⁶⁾. El tratamiento multimodal es la práctica ideal para esta patología y la cirugía es el primer paso del tratamiento en pacientes con lesiones



resecables. Se recomienda la resección del tumor con márgenes amplios (mayor de 3 centímetros) que incluya la fascia⁽⁴⁾. La disección inguinal está determinada por el tamaño del tumor y los resultados de la biopsia por congelación⁽¹¹⁾. La mayoría de los estudios apoyan la biopsia de ganglio linfático centinela en casos con ganglios inguinales clínicamente normales, ya que puede predecir la probabilidad de afección ganglionar, riesgo a corto plazo de afección regional y diseminación a distancia⁽¹²⁾.

Todo procedimiento quirúrgico debe ser acompañado de radioterapia regional adyuvante, debido a que aumenta el intervalo libre de enfermedad comparado con la cirugía solamente^(13,14). El uso de quimioterapia adyuvante sigue siendo discutido y generalmente se reserva para recurrencias locales o enfermedad diseminada⁽¹¹⁾. La combinación de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina tiene una tasa de respuesta global del 75% en estos casos^(14,15).

El CCM suele producir recurrencias locales tempranas que ocurren en 86% de los tumores en estadio I y en 20% de los tumores en estadio II⁽⁵⁾. El CCM vulvar parece tener comportamiento más agresivo y peor pronóstico que en otras localizaciones. La mortalidad general supera el 50% en los dos años siguientes al diagnóstico y la supervivencia reportada a los 5 años es de 14%⁽³⁾.

En conclusión, el CCM de la piel es una entidad patológica poco frecuente y su aparición en la región vulvar es extremadamente rara. Se comporta de forma extremadamente agresiva, produciendo recidivas locales y enfermedad metastásica temprana. El tratamiento quirúrgico es la modalidad de tratamiento primario y se puede considerar la radioterapia adyuvante. Sin embargo, la recurrencia y la progresión tumoral son problemas comunes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rotondo JC, Mazziotta C, Lanzillotti C, Tognon M, Martini F. Epigenetic Dysregulations in Merkel Cell Polyomavirus-driven Merkel Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11464. doi: 10.3390/ijms222111464
2. Wu JC, Xi ML, Wang YQ, Tang WB, Zhang YQ. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the Bartholin's gland: A case report. *Oncol Lett.* 2018;16(4):4434-8. doi: 10.3892/ol.2018.9231
3. Iavazzo C, Terzi M, Arapantoni-Dadioti P, Dertimas V, Vorgias G. Vulvar merkel carcinoma: a case report. *Case Rep Med.* 2011;2011:546972. doi: 10.1155/2011/546972
4. Nguyen AH, Tahseen AI, Vaudreuil AM, Caponetti GC, Huertter CJ. Clinical features and treatment of vulvar Merkel cell carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2017;4:2. doi: 10.1186/s40661-017-0037-x
5. Jackson PC, Wallis K, Allgar V, Lind MJ, Stanley PR. Merkel cell carcinoma in East Yorkshire: A case series and literature review of current management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(5):667-72. doi: 10.1016/j.bjps.2014.12.021
6. Stachyra K, Dudzisz-Śledź M, Bylina E, Szumera-Cieckiewicz A, Spalek MJ, Bartnik E, et al. Merkel cell carcinoma from molecular pathology to novel therapies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6305. doi: 10.3390/ijms22126305
7. Csoboz B, Rasheed K, Sveinbjörnsson B, Moens U. Merkel cell polyomavirus and non-Merkel cell carcinomas: guilty or circumstantial evidence? *APMIS.* 2020;128(2):104-20. doi: 10.1111/apm.13019
8. Caldarelli C, Autorino U, Iaquina C, De Marchi A. Merkel cell carcinoma of the forehead area: a literature review and case report. *Oral Maxillofac Surg.* 2019;23(3):365-73. doi: 10.1007/s10006-019-00793-y
9. Tancredi A, Muscarella LA, la Torre A, Scaramuzzi R, Valori VM, Fazio VM, et al. The post-surgical long-term behaviour of lung carcinoid tumours. *Indian J Surg.* 2015;77(6):481-5. doi: 10.1007/s12262-015-1290-z
10. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):457-463.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.028
11. Aminimoghaddam S, Maghsoudnia A, Shafiee S. Moderately differentiated neuroendocrine cell carcinoma of the vulva: A case report and review of the literature. *Gulf J Oncolog.* 2016;1(22):72-5.
12. Howitt BE, Kelly P, McCluggage WG. Pathology of neuroendocrine tumours of the female genital tract. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(9):59. doi: 10.1007/s11912-017-0617-2
13. Matsui T, Oike T, Shirai K, Ohno T. Definitive radiation therapy for Merkel cell carcinoma misdiagnosed as a metastatic tumor: a case report. *Cureus.* 2019;11(8):e5483. doi: 10.7759/cureus.5483
14. Coggshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):433-42. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.001
15. Dubois M, Abi Rached H, Escande A, Dezoteux F, Darloy F, Jouin A, et al. Outcome of early stage Merkel carcinoma treated by exclusive radiation: a study of 53 patients. *Radiat Oncol.* 2021;16(1):90. doi: 10.1186/s13014-021-01815-4