



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Martínez Torrado, Carolina; Vega Eljaiek, Hernando
Carcinoma de células de Merkel: revisión de la literatura y relato de un caso
Universitas Médica, vol. 53, núm. 2, abril-junio, 2012, pp. 186-198
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231024382007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

REPORTE DE CASO

Carcinoma de células de Merkel: revisión de la literatura y relato de un caso

CAROLINA MARTÍNEZ TORRADO¹

HERNANDO VEGA ELJAIEK²

Resumen

Historia: El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia cutánea primaria rara pero muy agresiva. Se considera el cáncer cutáneo de peor pronóstico. Macroscópicamente puede resultar difícil diferenciarla de otras neoplasias de células pequeñas, por lo cual el pilar de su diagnóstico incluye el uso de la inmunohistoquímica.

Caso clínico: Se trata de una mujer de 89 años de edad con un cuadro clínico de seis meses de evolución consistente en tumoración cutánea única, de crecimiento progresivo, nodular y no dolorosa, en el codo izquierdo. Había consultado varias veces a su servicio de salud y recibió tratamiento con antibióticos tópicos, sin obtener mejoría; posteriormente, se le diagnosticó carcinoma de células de Merkel en estadio II.

Conclusión: Se muestra cómo, por medio del análisis histopatológico y la ayuda de marcadores inmunohistoquímicos, se logra un diagnóstico más certero de una clínica sugestiva y así se puede llevar a cabo el tratamiento de manera temprana y adecuada.

Palabras clave: carcinoma de células de Merkel, patología, inmunohistoquímica.

Title

Merkel cell carcinoma: literature review and case report

-
- 1 Médica cirujana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Residente de Dermatología, Instituto de Dermatología Profesor Rubem David Azulay, Rio de Janeiro, Brasil.
 - 2 Dermatólogo, Instituto de Dermatología. Profesor Rubem David Azulay, Rio de Janeiro, Brasil. Dermatology Department, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos. Residente de Anatomía Patológica, Santa Casa de Misericórdia, Rio de Janeiro, Brasil.

Recibido: 14/10/2010

Revisado: 02/02/2011

Aceptado: 04/07/2011

Abstract

Background: Merkel cells carcinoma (MCC) is a rare primary skin neoplasm, although is very aggressive. Macroscopically it may be difficult to differentiate from other small cell malignancies, particularly from the oat cell carcinoma of the lung. Because of this the mainstay to diagnosis MCC includes the use of immunohistochemistry.

Case presentation: A 89 year old woman with a history of a 6 month nodular, painless, progressive growth mass on her left elbow. She was seen several times in her health care service, receiving treatment with topical antibiotics without any improvement.

Conclusions: The use of adequate pathological analysis and immunohistochemical markers, can achieve a more accurate diagnosis from a suggestive clinic, and thus carry out a suitable and early treatment.

Key words: Merkel cell carcinoma, pathology, immunohistochemistry.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel es un tipo de carcinoma neuroendocrino cutáneo infrecuente, que fue descrito por primera vez por C. Toker en 1972 con el nombre de carcinoma trabecular de piel[1]. Posteriormente, en el año 1978, se realizaron los primeros estudios con inmunohistoquímica[2].

Se piensa que el carcinoma de células de Merkel se deriva de la célula de Merkel localizada en la epidermis normal; otros solo lo describen como originario de una célula primitiva toti-

potencial[3]. El origen de la célula de Merkel es aún desconocido. No se tiene certeza si se deriva de la cresta neural o de las células epidérmicas. Estas dos hipótesis están ligadas a su ambivalencia. Las células de Merkel tienen características neuroendocrinas, como lo son los gránulos neurosecretorios densos, pero también, características epiteliales, como la expresión de filamentos intermedios de queratina, desmosomas y proteínas desmosómicas. Algunos consideran que es originaria de la cresta neural y capaz de migrar a la epidermis siguiendo el trayecto de los nervios periféricos[4], pero faltan estudios al respecto, por lo que el origen de las células de Merkel y de este carcinoma en sí permanece aún incierto.

El carcinoma de células de Merkel se considera la neoplasia maligna cutánea de peor pronóstico, con una mortalidad aproximada de 33% a tres años[5].

Durante los últimos años ha recibido diversas denominaciones: tumor neuroepitelial cutáneo primario, carcinoma de células pequeñas cutáneo primario, carcinoide cutáneo primario, APUDoma cutáneo y neuroblastoma del adulto[6].

Más de 50% de los casos de carcinoma de células de Merkel se presentan en la cabeza y el cuello, con una incidencia de 0,2 a 0,4 casos por 100 000 personas al año[7]. La edad media de apari-

ción es de 69 años (con un rango que varía de los 18 a los 98 años de edad). Solamente 5% de los casos se presentan en menores de 50 años, por lo que se considera una enfermedad de personas mayores, con predominio en la población masculina y de raza blanca (94%) [8, 9], lo que hace suponer que estos son factores de riesgo, al igual que la inmunosupresión y el antecedente de trasplante. En pacientes con trasplante, la edad media de diagnóstico fue de 53 años (rango entre los 33 y los 78 años). Entre los receptores, el tumor aparece entre los 5 y los 286 meses después del trasplante, y su localización es similar a la observada en la población general.

En los reportes de carcinoma de células de Merkel descritos por la revista *Transplantation*, en 1999, el 49% de los pacientes con trasplante presentaban otra neoplasia maligna asociada, que en su mayoría correspondía a otro tipo de cáncer de piel. Al parecer, en dichos pacientes el carcinoma de células de Merkel es más agresivo que en la población general, ya que el 68% de estos desarrollaron metástasis a ganglios linfáticos[10-12].

Algunos estudios han establecido que los rayos ultravioleta podrían ser un factor de riesgo para carcinoma de células de Merkel, ya que este se observa predominantemente en zonas expuestas a los rayos del sol, asociado a

carcinoma escamocelular y en pacientes con psoriasis cuyo tratamiento estuvo relacionado con los rayos UV-A y metoxsaleno. En pacientes con VIH o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el riesgo de contraer carcinoma de células de Merkel es mayor[4,13], comparado con la población general. Por otro lado, se ha identificado este tipo de tumor en pacientes con otras enfermedades como leucemia linfocítica, linfoma no Hodgkin y melanoma[8].

Caso clínico

Se trata de una paciente de 89 años de edad, de raza blanca (fototipo cutáneo II), natural y procedente de Bogotá, Colombia, sin manifestaciones cutáneas previas de importancia.

La enfermedad actual se inició seis meses antes, con la aparición de una pequeña pápula levemente eritematosa, no dolorosa, localizada en la región lateral del codo izquierdo, sin ninguna sintomatología asociada, la cual creció progresivamente en corto tiempo, cambiando a una coloración rojo-violácea; aunque dicha lesión permaneció indolora inicialmente, empezó a presentar secreción purulenta y sangrado fácil al cuarto mes.

La paciente había consultado en varias oportunidades en los meses anteriores por este motivo, a varias insti-

tuciones de salud, y en varias ocasiones recibió tratamiento con antibióticos tópicos, sin presentar mejoría. La paciente volvió a consultar por persistencia y aumento significativo del tamaño de la lesión en los últimos meses.

Fue valorada inicialmente por el servicio de cirugía general de Hospital Universitario San Ignacio, donde encontraron una masa sésil de 4 cm en la cara lateral del codo izquierdo, la cual consideraron de tipo tumoral, y la remitieron al servicio de cirugía plástica de la misma institución. En este, se encontró un nódulo de consistencia indurada, discretamente móvil, de coloración rojo-violácea, con ulceración de aproximadamente 4 cm en su superficie. La paciente fue sometida a cirugía, donde se resecó la lesión y enviaron muestras para estudio histopatológico.

El examen macroscópico mostró una elipse de piel firme y elástica, de 3 x 1,7 cm, con una lesión nodular y firme, de superficie irregular, rojiza y ulcerada, de 1,4 x 1,2 x 0,5 cm. Mediante el estudio histopatológico se diagnosticó un carcinoma de células de Merkel ulcerado, en piel, con infiltración hasta la dermis profunda, invasión linfovascular no evidente y márgenes quirúrgicos libres de lesión. Se hicieron tinciones con marcadores inmunohistoquímicos; la citoqueratina (CK) 20, la cromogranina y la sinaptofisina fueron positivas, y el TTF-1 y la CK-7 fueron negativos.

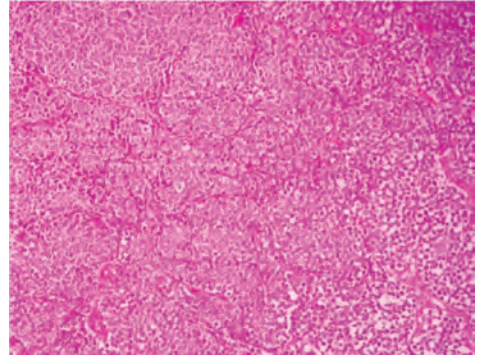


Figura 1. Muestra un patrón nodular con bandas de tejido fibroso, tinción con H-E 40x.

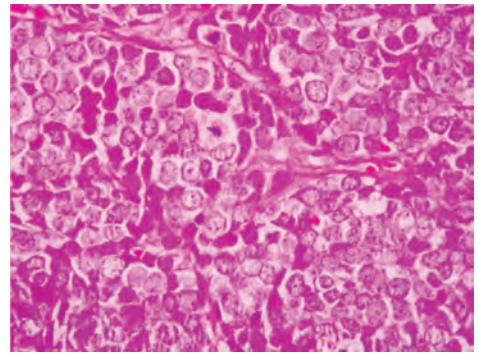


Figura 2. Prominente moldeado nuclear, cromatina dispersa e índice mitótico aumentado, tinción con H-E.

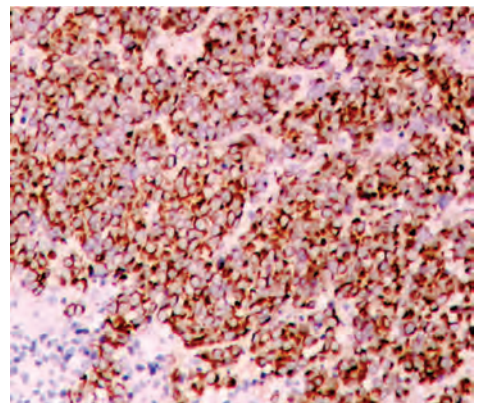


Figura 3. Obsérvese el patrón de punteado perinuclear en tinción con citoqueratina 20 positiva para carcinoma de células de Merkel.

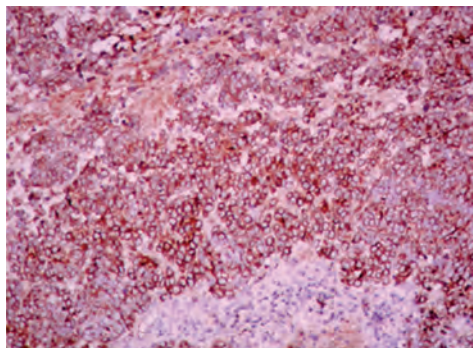


Figura 4. La cromogranina muestra tinción positiva en el citoplasma de las células del carcinoma de células de Merkel.

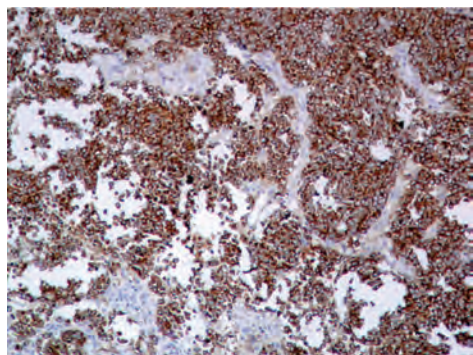


Figura 5. La sinaptofisina muestra tinción positiva en el citoplasma de las células del carcinoma de células de Merkel.

Discusión

El carcinoma de células de Merkel comúnmente se presenta como un nódulo de color azul o rojo, de consistencia firme, indoloro, el cual puede ulcerarse y crece rápidamente, alcanzado frecuentemente un tamaño de 2 cm, aunque se han descrito casos de hasta 20 cm. Por excelencia, estos tumores se presentan en la cabeza y el cuello, seguidos por las extremidades y el tronco, pero también se

han reportado casos en la mucosa genital y la oral[8].

Las metástasis más comunes se presentan en los ganglios linfáticos (27 a 60%), seguido por la piel (9-30%), el pulmón (10-23%), el sistema nervioso central (18%), el hueso (10-15%) y el hígado (13%)[8].

La linfocitografía se ha propuesto como una opción de manejo para detectar enfermedad oculta en los ganglios linfáticos, al igual que la biopsia del ganglio centinela, la cual tiene la ventaja de abolir la morbilidad de la linfadenectomía radical en 70-90% de los pacientes cuyo ganglio centinela es negativo.

Histopatología

El carcinoma de células de Merkel ha sido y continúa siendo un reto entre las enfermedades de la piel, por su técnica de evaluación con la histopatología y por su complicado diagnóstico clínico.

La mayoría de los carcinomas de células de Merkel tienen localización microscópica pura en la dermis con compromiso frecuente de la grasa subcutánea y, usualmente, la epidermis se encuentra respetada, observándose una zona de separación entre el carcinoma y la epidermis o zona “Grenz”[6, 12]. Algunas veces se puede observar extendiéndose hasta la base de la epidermis

o, infrecuentemente, entrando en un patrón epidermotrópico[13]. Esta inusual presentación intraepidérmica o “fenómeno de Borst-Jadassohn”, puede dificultar el diagnóstico diferencial, pero es inusual. Aproximadamente, 10% de los carcinomas de células de Merkel afectan la epidermis focalmente y pueden simular las características histológicas de los microabscesos de Pautrier presentes en el linfoma de células T cutáneo[12].

Se reconocen tres subtipos histológicos: intermedio, de células pequeñas y trabecular (más infrecuente)[14, 15], pero estos subtipos no tienen importancia clínica y se pueden encontrar presentaciones mixtas[14]. La variante intermedia es la más frecuente; consiste en nódulos y mantos difusos de células basofílicas con citoplasma imperceptible y un núcleo oval o vesicular y redondo, donde la cromatina dispersa da una apariencia acuosa que es patognomónica. La variante de células pequeñas es idéntica histológicamente a otros carcinomas de células pequeñas y consiste en células pequeñas e hipercromáticas que generalmente muestran un moldeado nuclear; esta variante se debe diferenciar, principalmente, del tumor bronquial de células pequeñas. La variante trabecular consiste típicamente en pequeñas cintas de células basofílicas, que muestran también un moldeado nuclear. También se pueden encontrar células en fila india y, ocasionalmente,

se observa queratinización y diferenciación ductal[14, 16, 17].

Las células tumorales son de tamaño uniforme, poseen un núcleo oval o redondo generalmente grande, usualmente de dos a tres veces el tamaño de un linfocito maduro, con un patrón disperso de cromatina, un nucléolo discreto y abundante actividad mitótica; el citoplasma es típicamente escaso y anófilo, y las membranas nucleares con frecuencia están bien definidas. También, es común observar áreas de necrosis, y núcleos picnóticos y dispersos[6, 18]. En ocasiones, hay seudorrosetas o rosetas de Homer- Wright. El estroma de soporte es delicado, pero ricamente vascularizado; de hecho, las vénulas y los capilares intratumorales son los que le dan el color rojizo macroscópico a la mayoría de lesiones. La infiltración del tejido cutáneo subyacente, con “atrapamiento” de adipocitos y “permeación” vascular, se observa en muchos casos[6, 12]. La tríada de núcleos vesiculares con nucléolos pequeños y abundantes mitosis y apoptosis, es sugestiva de carcinoma de células de Merkel[16].

Las variaciones en esta descripción incluyen lesiones compuestas de células más grandes con más citoplasma, un subtipo que se asemeja mucho al carcinoma de células en avena del pulmón; otras características son la presencia de tumores de células gigantes que pueden ser multinucleadas. La primera de estas

apariencias es similar a la de otros tumores carcinoides en otras localizaciones anatómicas[12].

Con frecuencia, se puede encontrar diferenciación escamosa, la cual puede interpretarse como ejemplo de carcinoma celular escamoso superpuesto o adyacente; por esto, las colecciones basales vistas acompañando un aparente carcinoma de células escamosas, son un signo que sugiere un diagnóstico temprano de carcinoma de células de Merkel[17-19].

Algunos tumores asumen un patrón en colisión, hasta el punto de que los carcinomas escamosos intraepidérmicos o los tumores escamosos invasivos están abruptamente yuxtapuestos a la proliferación de células dérmicas pequeñas, mientras otros demuestran una adición de los elementos malignos de la superficie epitelial con los componentes subyacentes. No se ha reportado pigmentación con melanina en el carcinoma de células de Merkel y su detección histológica excluye el diagnóstico[12].

La necrosis regional por coagulación es aparente en aproximadamente 50% de los casos, en un patrón geográfico específico. La inflamación linfoplasmocítica peritumoral varía considerablemente, pero puede ser prominente en casos raros[12].

Estudios especiales

El carcinoma de células de Merkel muestra las características ultraestructurales de cualquier carcinoma neuroendocrino, al microscopio electrónico. Esto incluye uniones intracelulares complejas de tipo macular, granulaciones densas citoplásmicas que miden entre 100 y 300 nm de diámetro y una tendencia de los filamentos intermedios intracelulares a agregarse en espirales perinuclearmente[12].

El pilar del diagnóstico del carcinoma de células de Merkel incluye el uso de la inmunohistoquímica. Históricamente, la enolasa neuroespecífica se ha usado ampliamente, porque su presencia es común en el carcinoma de células de Merkel; además, no se aprecia en el carcinoma de células basales, lo que constituiría un diagnóstico diferencial[18]. No obstante, esta tinción es de expresión inconstante y puede ser positiva en el cáncer de células en avelana y otros diagnósticos de significancia. Recientemente, ha sido de gran interés el uso de anticuerpos específicos contra la queratina[18].

En el carcinoma de células de Merkel la expresión de la queratina es uniforme. Es de particular importancia que el único patrón de tinción apreciado en la mayoría de estos carcinomas es la tinción con queratinas de bajo peso molecular, como las CK 8, 18 y 19, y especialmente, la

CK 20; esta queratina forma un patrón inusual y único de agregación de manchas globulares perinucleares del citoplasma[4, 12, 18, 20]. Este patrón de punteado perinuclear es muy característico del carcinoma de células de Merkel y muy raro en los diagnósticos diferenciales[18]. La CK 7, que identifica al carcinoma de células pequeñas bronquial, es negativa en el carcinoma de células de Merkel[16,21]. Por el contrario, la proteína neurofilamentosa comúnmente se expresa en el carcinoma de células de Merkel, pero no en el carcinoma bronquial de células pequeñas[16].

La falta de CD 45 es uniforme, así como la falta de vimentina, actina músculo específica, proteína S 100, proteína ácida fibrilar glial y la desmina. La síntesis de cromogranina A/B, sinaptofisina (proteína única de las neuronas) y periferina, son marcadores importantes para establecer el diagnóstico de tumores neuroendocrinos[6, 12]. Es posible que el CD 99 (CMI 2), la proteína asociada a los microtúbulos 2, CD 56, CD 57, y los neuropéptidos como somatostatina, calcitonina, corticotropina, polipéptido pancreático y polipéptido vasoactivo intestinal, se presenten con alguna frecuencia variable en el carcinoma de células de Merkel[12].

Una notable diferencia entre el carcinoma de células de Merkel y los carcinomas neuroendocrinos extracutáneos, es la ausencia de formación de CEA

y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1); por esta razón, algunos autores consideran que la detección de estos marcadores excluye el diagnóstico de un tumor neuroendocrino primario de piel. También, como se mencionó antes, el carcinoma de células de Merkel es positivo para CK 20, mientras que en los carcinomas viscerales de células pequeñas no se encuentra este marcador. La telomerasa y el CD 117 están presentes en la mayoría de los tumores, pero estos marcadores probablemente tienen más potencial como posibles blancos para la evaluación de los tratamientos que como factores determinantes diagnósticos[12].

Diagnóstico diferencial

Debido a la apariencia de célula pequeña indiferenciada, un considerable número de diagnósticos se deben tener en cuenta antes de hacer una interpretación final. Principalmente, se incluye el linfoma maligno, los carcinomas neuroendocrinos metastáticos a piel, los carcinomas primarios de células escamosas y carcinomas ecrinos, el melanoma maligno de células pequeñas, el neuroepitelioma periférico, el sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos primitivos[6, 12].

Los linfomas malignos reaccionan de manera positiva con el antígeno leucocitario común, los neuroblastomas son positivos para los neurofilamentos y la

enolasa neurono-específica; pero, a diferencia del carcinoma neuroendocrino cutáneo, son negativos para la queratina.

El análisis inmunohistoquímico es el método más eficiente para diferenciar estos tumores (tablas 1 y 2).

Tabla 1. Análisis inmunohistoquímico 1

	CK20	CK7	NSE	NFP	S100	LCA	CD99	TTF - 1
CCM	+	--	--	+	--	--	Rara vez + (citoplasma)	--
SCLC	--	+	+	--	--	--	Rara vez + (citoplasma)	+
Linfoma	--	--	--	--	--	+	--	--
Tumores periféricos neuroectodérmicos primitivos	--	--	+	Rara vez +	--	--	+ (membranoso)	--
Melanoma de células pequeñas	--	--	+	--	+	--	--	--

NSE: enolasa neurono específica; NFP: proteínas neurofilamentosas; LCA: antígeno leucocitario común; TTF -1: Factor de transcripción tiroideo 1; SCLC: cáncer pulmonar de células pequeñas; CCM: carcinoma de células de Merkel.

Tabla 2. Análisis inmunohistoquímico 2 (%)

	TTF-1	CK20	NFP	TTF1/CK20
SCLC	+	--	--	+/--
CCM	--	+	+	--/+
Sensibilidad (%)	100	100	92	100
Especificidad (%)	84	92	100	100
VVP (%)	86	92	100	100
VVN (%)	100	100	92	100

NSE: enolasa neurono específica; NFP: proteínas neurofilamentosas; LCA: antígeno leucocitario común; TTF -1: Factor de transcripción tiroideo 1; SCLC: cáncer pulmonar de células pequeñas; CCM: carcinoma de células de Merkel

La citoqueratina 20 (CK 20) y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) son marcadores útiles para diferenciar un carcinoma neuroendocrino cutáneo primario de un tumor neuroendocrino pulmonar metastático. Los neurofilamentos paranucleares anulares o en placa y el patrón de tinción de citoqueratina, característicos del carcinoma neuroendocrino cutáneo, pueden aportar indicios adicionales para establecer el diagnóstico diferencial[6].

El fenómeno de Azzopardi (depósito de ADNA en los vasos sanguíneos del tumor) y la incrustación de ácido nucléico basofílico en los vasos sanguíneos intratumorales, se observan comúnmente en el microscopio convencional en los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas secundarios de la piel, pero se ven con poca frecuencia en el carcinoma de células de Merkel[6, 12].

Aspectos moleculares

Muchas anormalidades cromosómicas se han propuesto en el carcinoma de células de Merkel; una es una delección en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36) [16, 22], la cual también es frecuente en el neuroblastoma y el melanoma. También, se ha asociado frecuentemente con el carcinoma de células de Merkel un gen para el P73, una proteína que es similar a la supresora de tumores P53; se encuentra en esta región y se ha su-

gerido que este es el gen responsable del carcinoma de células de Merkel. Sin embargo, en un estudio reciente solo se encontró esta mutación en uno de cada 10 casos. También se ha relacionado un P53 mutante con el carcinoma de células de Merkel[18].

Otra posibilidad es la pérdida de la heterocigocidad en el cromosoma 3p21, un área donde se sospecha está localizada la familia de los protooncogenes RAS[18].

Tratamiento

El carcinoma de células de Merkel es un tumor muy radiosensible, por lo que la radioterapia posoperatoria ha sido recomendada por varios autores; además, puede proveer un control efectivo de la enfermedad localizada, ganglios regionales y algunas metástasis a distancia, en aquellos pacientes no aptos para cirugía. Cuando se presentan retrasos en el inicio de la radioterapia (mediana de retraso de 24 días), se aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad[9].

El estadio de la enfermedad fue catalogado como el mayor factor predictor de supervivencia: en el estadio I, la tasa de supervivencia a cinco años es de 81%; en el estadio II, de 67%; en el estadio III, de 52%; y en el estadio IV, la tasa de supervivencia a dos años es de 11%. El factor predictor de supervivencia más constante en el carcinoma de células de Merkel, es

la presencia o ausencia de enfermedad en los ganglios linfáticos[8].

Allen *et al.* observaron recurrencia de la enfermedad en 102 pacientes de los 237 que ingresaron en su estudio. La mediana de tiempo de recurrencia fue de 9 meses, con una variación entre los 2 y los 70 meses. Además, se observó que obtener un margen superior a 1 cm no se asociaba con disminución de la recurrencia local (<1 cm, 9% vs. \geq 1 cm, 10%). El uso de radioterapia adyuvante no se asoció con disminución de la recurrencia local (con radioterapia, 10% vs. sin radioterapia, 8%).

El sexo, la localización y tamaño del tumor, el estado clínico e histopatológico de los ganglios linfáticos, son factores asociados con la supervivencia. Por un análisis univariado, el uso de quimioterapia adyuvante se asoció con una disminución en la supervivencia[23]. Sin embargo, otros autores sugieren que se debe utilizar quimioterapia combinada en pacientes con ganglios linfáticos positivos, ya que estos podrían ser el primer signo de diseminación metastática y la tasa global de mejoría es de 60 a 70%; no obstante, cabe recordar que la respuesta a la quimioterapia es de duración limitada. Hasta el momento, no se ha estandarizado un tratamiento óptimo, por lo que las diferentes instituciones utilizan varias modalidades, según el estadio del tumor.

Conclusión

Se muestra que, por medio de la correlación entre la clínica y un análisis histopatológico completo, contando con la ayuda de marcadores inmunohistoquímicos, se logra un diagnóstico más certero de una enfermedad de difícil diagnóstico e infrecuente presentación, para así poder llevar a cabo el tratamiento adecuado de manera temprana y aumentar la supervivencia del paciente.

Bibliografía

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105:107-10.
2. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: An ultrastructural study. *Cancer.* 1978;42:2311-21.
3. Moll I, Zieger W, Schmelz M. Proliferative Merkel cells were not detected in human skin. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:184-7.
4. Kim DK, Holbrook KA. The appearance, density and distribution of Merkel cells in human embryonic and fetal skin: their relation to sweat gland and hair follicle development. *The J Invest Dermatol.* 1995;104:411-6.
5. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar; 58(3):375-8.
6. Walsh NM. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol.* 2001 Jul;32(7):680-9.

7. Luaces R, Fernández J, Martín R, García A, Paradela S, Robles O, *et al.* Merkel cell carcinoma of the head and neck: Report of seven cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Jun 1;13(6):E390-4.
8. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, *et al.* Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer.* 2007;110:1-12.
9. Warner RE, Quinn MJ, Hruby G, Scolyer RA, Uren RF, Thompson JF. Management of Merkel Cell Carcinoma: The roles of lymphoscintigraphy, sentinel lymph node biopsy and adjuvant radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2008 Sep;15(9):2509-18.
10. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: Case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:204-8.
11. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: Report of 41 cases. *Transplantation.* 1999; 68:1717-21.
12. Frigerio B, Capella C, Eusebi V, Tenti P, Azzopardi JG. Merkel cell carcinoma of the skin: the structure and origin of normal Merkel cells. *Histopathology.* 1983 Mar;7(2):229-49.
13. Rocamora A, Badía N, Vives R, Carrillo R, Ulloa J, Ledo A. Epidermotropic primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin with Pautrier-like microabscesses: Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:1163-8.
14. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15; 20(2):588-98.
15. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Biology of disease, neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: Hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest.* 1985;52:334-53.
16. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulou T. Merkel cell cancer of the skin. *Annals of Oncology.* 2006; 17: 1489-95.
17. Bobos M, Hytioglou P, Kostopoulos I, Karkavelas G, Papadimitriou CS Immunohistochemical Distinction Between Merkel Cell Carcinoma and Small Cell Carcinoma of the Lung. *Am J Dermatopathol.* 2006 Apr; 28(2):99-104.
18. Dinh V, Feun L, Elgart G, Savaraj N. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007 Jun;21(3):527-44.
19. Boutilier R, Desormeau L, Cragg F Roberts P, Walsh N. Merkel cell carcinoma: squamous and atypical fibroxanthoma-like differentiation in successive local tumor recurrences. *Am J Dermatopathol* 2001; 23(1):46-9.
20. 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: 226-34.
21. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:228-31.
22. Leonard JH, Cook AL, Nancarrow D, Hayward N, Van Gele M, Van Roy N,

Speleman F. Deletion mapping on the short arm of chromosome 1 in Merkel cell carcinoma. *Cancer Detect Prev.* 2000; 24: 620-7.

23. Allen PJ, Bowne WB, Jacques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005;23:2300-9.