

Virus polioma en carcinoma de células de Merkel

Francisca Kinzel*, Sergio González¹

¹Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
*Alumna ayudante

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 18 de octubre de 2018, aceptado el 13 de abril de 2019.

Correspondencia a: Sergio González
Departamento de Anatomía patológica Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 377, 10° piso
Santiago, Chile
e-mail: sgonzale@med.puc.cl

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de células de Merkel (MCC) es un tumor cutáneo maligno agresivo y de mal pronóstico. La incidencia es mayor en adultos hombres, caucásicos, con edad promedio de 70 años. Feng et al, lograron aislar un nuevo virus en muestras de este tumor; que denominaron virus polioma de células de Merkel (MCPyV). Se ha intentado establecer una relación causal entre el virus y MCC. El virus está integrado al genoma y produciría mutaciones específicas. En muestras de MCC, se ha detectado expresión de oncoproteínas virales (antígenos T) que promueven la replicación viral y tumorigénesis.

Materiales y métodos: El objetivo del presente trabajo es detectar mediante inmunohistoquímica MCPyV en casos de MCC de casos chilenos.

Resultados: Se analizaron 5 casos, 4 hombres y 1 mujer en el periodo 2005-2016. La edad varió de 49 a 70 años, 3 estaban localizados en cabeza, 1 en antebrazo derecho y otro en cadera izquierda. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad de CK20 en todos los casos. Al estudiar MCPyV la reacción fue negativa en las 5 muestras.

Discusión: Nuestros resultados muestran que en los casos de MCC en chilenos no se detecta el MCPyV mediante técnica de inmunohistoquímica. Esta técnica es suficientemente sensible y específica en comparación con técnicas moleculares, que se puede afirmar que se trata de verdaderos negativos. En la literatura, numerosos autores han encontrado una frecuencia tan variable que se sugiere que la detección del MCPyV no tiene el valor diagnóstico inicialmente asignado y tampoco habría una necesaria relación causal con el MCC. Algunos reportes dan un posible valor pronóstico a la presencia del virus en las células tumorales, lo que pudiera ser de utilidad a nivel clínico.

Palabras claves: Polioma virus; carcinoma de células de Merkel; carcinoma neuroendocrino; Virus polioma de células de Merkel

SUMMARY

Introduction: Merkel cell carcinoma (MCC) is an aggressive malignant cutaneous tumor with poor prognosis. Most cases affect elder patient with an average of 70 years of age. Feng et al isolated a new virus, the Merkel cell carcinoma polyoma virus (MCPyV). A causal relationship between MCPyV and MCC has been established. The virus is integrated in the genome and produces specific mutations. MCC samples show expression of viral oncoproteins (T antigens) that promote viral replication and tumorigenesis.

Materials and methods: The present work intends to identify MCPyV in Chilean cases of MCC using immunohistochemistry.

Results: Five cases were studied, 4 males and 2 females, from the period 2015-2016. Age varied from 49 to 70 years. Three cases were located on the head, 1 in the right forearm and 1 on the left hip. The immunohistochemical study showed negative reaction in all cases.

Discussion: These results show that in this series of Chilean cases of MCC, MCPyV is not detected using immunohistochemistry. This technique is adequately sensitive and specific so these results can be considered true negative cases. Several authors have found a variable incidence of MCPyV in MCC, so the initial diagnostic value of the test is no longer accepted and also no causal relationship can be established.

Key words: Polyomavirus; Merkel cell carcinoma; neuroendocrine carcinoma; Merkel cell carcinoma polyoma virus.

El carcinoma de células de Merkel (MCC) es un tumor neuroendocrino primariamente cutáneo infrecuente, pero de gran agresividad y mal pronóstico, con una mortalidad reportada cercana al 40%.¹ En enfermedad localizada se ha reportado una supervivencia a 5 años de 51% y en casos de metástasis a distancia, baja a un 14%. La incidencia de esta neoplasia ha aumentado cerca de 4 veces en los últimos años, principalmente en adultos mayores, con edad promedio de 70 años y un leve predominio en el sexo masculino.²⁻⁴ MCC se presenta habitualmente como una pápula, nódulo o placa eritematosa o violácea, de ubicación preferente en cabeza, cuello y extremidades.⁴ Clínicamente, es posible sospechar este tumor en lesiones asintomáticas, de rápido crecimiento, pacientes mayores de 60 años, que han estado inmunosuprimidos o expuestos a radiación ultravioleta (RUV).¹⁴ Se ha reportado incidencia de hasta 13 veces mayor en infectados por VIH y cerca de 10 veces en pacientes con trasplante de órgano sólido.^{5,6}

El 2008, Feng et al estudiaron casos de MCC y aislaron el virus que denominaron virus poliooma de células de Merkel (MCPyV), presente en el 80% de sus 10 casos reportados, ya integrado en el genoma de las células tumorales de 6 de ellos.⁹ En estos últimos años se ha intentado establecer una relación causal entre el virus y MCC.

El objetivo del presente trabajo es detectar mediante inmunohistoquímica MCPyV en casos de MCC de pacientes chilenos.

Tabla 1

Resumen de los antecedentes clínicos e inmunohistoquímica de los casos de MCC.

Caso	Edad (años)	Localización	Sexo	IQH CK20	IHQ MCPyV
MCC 1	57	Cadera izquierda	Masculino	Positiva	Negativa
MCC 2	60	mejilla	Masculino	Positiva	Negativa
MCC 3	49	Antebrazo derecho	Masculino	Positiva	Negativa
MCC 4	70	mejilla	Femenino	Positiva	Negativa
MCC 5	39	Parieto-temporal	Masculino	Positiva	Negativa

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron casos con diagnóstico de MCC de los archivos del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, del periodo 2005-2016. Se extrajeron los datos de edad, sexo, localización y antecedentes clínicos de cada caso. Se reexaminaron las preparaciones histológicas para confirmar el diagnóstico.

Se realizó un estudio inmunohistoquímico para detección de MCPyV utilizando el anticuerpo monoclonal de ratón CM2B4, que identifica el antígeno T mayor del MCPyV, está localizado en el exón 2 T_{mayor}/57kT (13). Se utilizó el protocolo de inmunotinción automatizada con sistema de detección Ultraview DAB con equipo Benchmark Ultra (Ventana®). El resultado de la tinción fue evaluado por ambos autores.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se resumen los antecedentes clínicos de los casos de este estudio. El estudio inmunohistoquímico mostró reacción positiva para CK20 en todos los casos, y negativa para MCPyV en todos los casos.

Puntos Clave

- El Carcinoma de Células de Merkel (MCC) es un tumor cutáneo agresivo de mal pronóstico. El tejido de MCC expresa proteínas virales de MCPyV en la mayoría de los casos.
- En este trabajo, estudiamos la expresión de MCPyV en 5 pacientes chilenos con MCC. No encontramos expresión de MCPyV en los pacientes estudiados.
- Los hallazgos de este estudio son relevantes debido a que se ha visto peor pronóstico en MCCs sin expresión de MCPyV.



Figura 1
Carcinoma de células de Merkel. Nódulo en párpado superior derecho

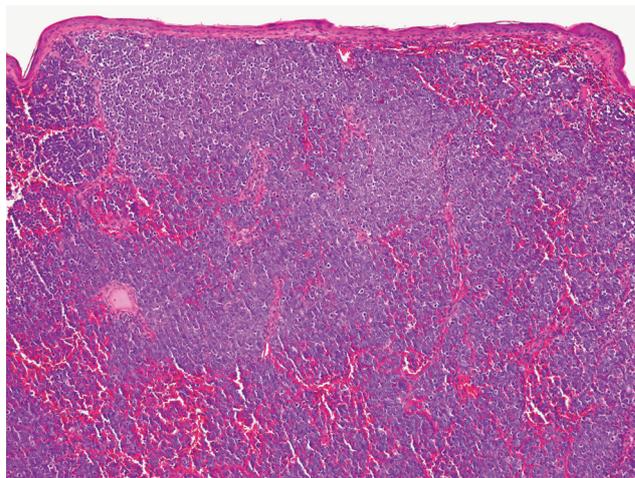


Figura 2
Visión panorámica de tumor dérmico, de células medianas, difuso. HE, 100x

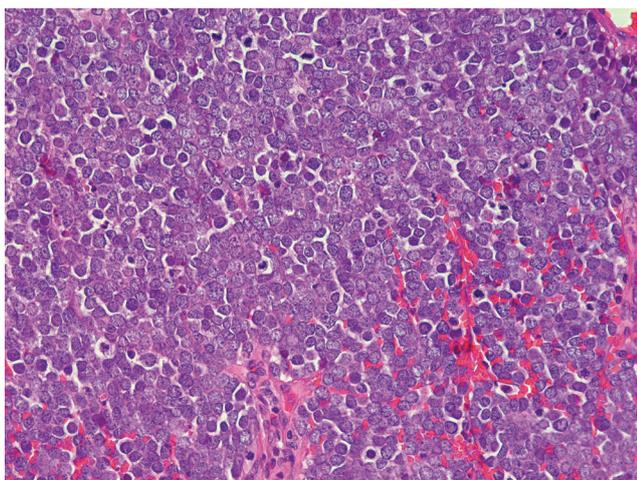


Figura 3
Aumento mayor que muestra células de núcleos redondos, citoplasma escaso, mitosis atípicas y apoptosis. HE, 400x

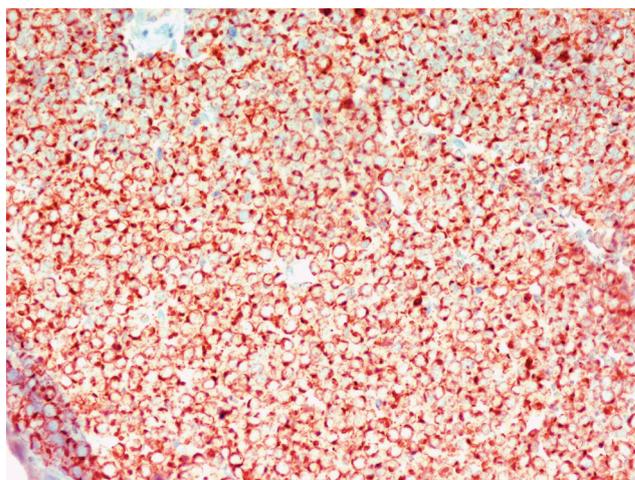


Figura 4
Reacción inmunohistoquímica positiva para CK 20 en citoplasma y botón paranuclear. S-ABC, 400x

DISCUSIÓN

En los MCC histopatológicamente se observa un infiltrado nodular o difuso dérmico o subcutáneo de células basófilas de tamaño pequeño a intermedio, con escaso citoplasma y núcleo granuloso descrito como en “sal y pimienta”. También, es posible observar numerosas figuras mitóticas y necrosis.⁷ El estudio inmunohistoquímico muestra reacción positiva para citoqueratina 20 (CK20) con una sensibilidad de 75%, siguiendo un patrón cito-

plasmático o de botón paranuclear, siendo este último más específico.⁸ En el diagnóstico diferencial es de utilidad el uso de la tinción para el Factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1), con el fin de descartar metástasis cutánea de cáncer pulmonar de células pequeñas, que puede asemejarse a la histología de un MCC.¹⁵

El peor pronóstico de estos tumores está marcado por características histopatológicas, como la presencia de invasión linfovascular, mayor número de mastocitos o den-

sidad vascular y la expresión de p53 y p63, siendo este último el factor más importante.¹⁴

Nuestros resultados muestran que en los casos de MCC en chilenos no se detecta el MCPyV mediante técnica de inmunohistoquímica. Esta técnica es suficientemente sensible y específica en comparación con técnicas moleculares, por lo que se puede afirmar que se trata de casos negativos verdaderos. Como métodos alternativos se puede evaluar la presencia del virus con PCR o usando ambas técnicas simultáneamente. Actualmente, aún no existe consenso de cuál es la mejor técnica para determinar la positividad del virus.³

En la literatura, numerosos autores han encontrado una frecuencia variable y cada vez se hace más aparente que la detección del MCPyV no tiene el valor diagnóstico inicialmente asignado y tampoco habría necesariamente una relación causal con el MCC, sin embargo, su presencia parece tener un rol pronóstico importante.

En la serie original de Feng et al. estudiaron 10 casos de MCC y lograron aislar el virus en el 80% de sus casos.⁹ En pacientes que desarrollaron el tumor se observó integración del MCPyV al genoma llevando a mutaciones específicas propias de la lesión. Incluso, en muestras de MCC, se ha detectado expresión de oncoproteínas virales (antígenos T) que promueven la replicación viral, la progresión del ciclo celular y tumorigénesis, además de mecanismos de evasión de la respuesta inmune innata.¹⁰ Por otra parte, se ha encontrado MCPyV en piel de pacientes sanos como parte de la flora normal. En estudios serológicos entre un 60 y 80% de la población general estaría infectada por el virus. Se plantea que el contacto se llevaría a cabo durante la infancia, pero para el desarrollo del MCC se debe lograr la integración viral al genoma del huésped y posterior truncamiento de los genes secundario a daño por RUV.^{11,12,14} En la serie de 282 casos de MCC y estudio de MCPyV por Moshiri et al, la más grande a la fecha, 80% de los casos fueron positivos para el virus. Los MCC positivos para el virus tuvieron una mortalidad menor (26,3%) que los negativos para el virus (45,3%). Los tumores negativos para el virus han mostrado mayor número de aberrancias cromosómicas y más mutaciones en oncogenes conocidos (p53, PI3K y RB1). Por otra parte, se ha planteado que los tumores positivos para MCPyV tendrían una mayor respuesta inmunogénica debido a la producción de anticuerpos contra las proteínas oncogénicas constitutivas del virus y por tanto mayor respuesta inmune antitumoral. En el caso

de los MCC negativos para el virus las células son incapaces de reparar el daño por RUV al material genético llevando a la tumorigénesis. Se ha estudiado serología para el virus en pacientes con MCC y su significado pronóstico. En pacientes con títulos altos se observa mayor tendencia a recurrir y mayores niveles de remisión al tener títulos bajos o indetectables.¹⁴

Si bien aún no hay comprobación definitiva de si MCPyV efectivamente tiene un rol activo en el desarrollo del MCC, aún existen incógnitas en cuanto a los mecanismos de la oncogenicidad del virus en esta neoplasia en particular.

Datos recientes sugieren que la ausencia de MCPyV definiría un grupo de casos de MCC con alteraciones genéticas distintas, lo que tendría un potencial significado pronóstico y terapéutico.¹³ Los estudios actuales apuntan a un peor pronóstico de los casos MCPyV negativos.³ En esta casuística, no fue posible obtener seguimiento alejado de los casos por lo que no puede informarse sobre la evolución de cada uno de ellos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestros resultados, en casos chilenos de MCC, el MCPyV no se detecta mediante inmunohistoquímica y por ende en la génesis de estos tumores no tendría un papel significativo.

REFERENCIAS

1. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(5):751-61
2. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. *Am Surg.* 2015; 81(8):802-6
3. Moshiri, A., Doumani, R., Yelistratova, L., Blom, A., Lachance, K., Shinohara, M. M. Nghiem, P. Polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma: a more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multi-modal tumor virus detection. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 819-27
4. Pulitzer, M. P., Amin, B. D., & Busam, K. J. (2009). Merkel Cell Carcinoma. *Adv Anat Pathol* 16 (3), 135–144. <http://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3181a12f5a>
5. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002; 359:497–498
6. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:153–158. Erratum in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:485
7. Plaza JA, Suster S. The Toker tumor: spectrum of morphologic features in primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell carcinoma). *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 376–385
8. Jensen K, Kohler S, Rouse RV. Cytokeratin staining in Merkel cell carcinoma: an immunohistochemical study of cytokeratins 5/6, 7, 17, and 20. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8:310–315
9. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319:1096–1100
10. Liu, W., MacDonald, M., & You, J. (2016). Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Curr Op Virol* 2016; 20: 20–27
11. Tolstov, Y. L., Pastrana, D. V., Feng, H., Becker, J. C., Jenkins, F. J., Moschos, S., Moore, P. S. Human Merkel cell polyomavirus infection II. MCV is a common human infection that can be detected by conformational capsid epitope immunoassays. *Int J Cancer* 2009; 125(6): 1250–1256
12. Hashida, Y., Nakajima, K., Nakajima, H., Shiga, T., Tanaka, M., Murakami, M. Daibata, M. High load of Merkel cell polyomavirus DNA detected in the normal skin of Japanese patients with Merkel cell carcinoma. *J Clin Virol* 2016; 82: 101–107
13. Carter MD, Gaston D, Huang W, Greer WL, Pasternak S, Ly TY, Walsh NM. Genetic profiles of different subsets of Merkel cell carcinoma show links between combined and pure MCPyV- negative tumors. *Hum Pathol* 2018; 71: 117-125
14. Czapiewski P, Majewska H, Kutzner H, Kazakov D, Renkielska A, Biernat W. TTF-1 and PAX5 are frequently expressed in combined merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(7):513–6
15. Cogshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2018;78(3):433–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.001>