

Enfermedad de Paget, una forma especial de cáncer mamario: hallazgos clínicos, de imagen y patológicos. Revisión de seis casos

Paget's disease, a special form of breast cancer: clinical, image and pathological findings. Review of six cases

Yesika J. Dávila-Zablah* y Margarita L. Garza-Montemayor

Especialidad en Imagen de Mama, Centro de Imagen Diagnóstica, Hospital San José, Monterrey, Nuevo León, México

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de la enfermedad de Paget en el Centro de Mama del Hospital San José TecSalud, de Monterrey, y análisis y comparación con la literatura de sus características clínicas y por imagen.

Método: Estudio transversal, retrospectivo. Se realizó una revisión de los resultados positivos para cáncer por anatomía patológica de 2008 a 2016 de pacientes con biopsia en nuestra institución y de los casos confirmados de enfermedad de Paget, y se analizaron sus hallazgos clínicos y por imagen. Se comparan nuestros resultados con lo reportado en la literatura.

Resultados: La prevalencia de la enfermedad de Paget fue de un 0.85% de todos los carcinomas de mama en nuestra institución, todos en pacientes de sexo femenino. El rango de edad fue de 25 a 86 años, con una media de 50 años. La mayoría de nuestras pacientes presentan cambios clínicos en el complejo areola-pezón y solo una presentó masa palpable. El 100% de nuestros casos estaba asociado a cáncer. Por mamografía, los hallazgos más frecuentes fueron calcificaciones, retracción del pezón y nódulo. La mamografía fue negativa en el 16%. El ultrasonido no mejoró la detección de cáncer; su mayor aportación fue la detección de ganglios metastásicos. En una paciente con mamografía y ultrasonido negativos se demostró una lesión por resonancia.

Correspondencia:

*Yesika Janett Dávila-Zablah

E-mail: yesika_davila@hotmail.com

Recibido: 03-09-2018

Aceptado: 13-10-2018

DOI: 10.24875/ARM.M1800031

Disponible en internet: 13-12-2018

1665-2118/©2018 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permalyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusión: La enfermedad de Paget es poco frecuente, pero resulta de suma importancia para el radiólogo conocer esta patología y su diagnóstico diferencial, debido a su alta asociación con carcinoma, y de esta manera poder hacer un diagnóstico temprano para un tratamiento adecuado.

Palabras clave: Enfermedad de Paget. Cáncer de mama.

ABSTRACT

Objective: To report the frequency of Paget's disease in Breast Center of San José TecSalud Hospital, Monterrey, analysis and comparison with the literature of its clinical characteristics and by image.

Method: Cross-sectional, retrospective study. A review of the positive results for cancer by pathological anatomy from 2008 to 2016 of the patients biopsied in our institution and of the confirmed cases of Paget's disease, their clinical and imaging findings were analyzed. Our results were compared with that reported in the literature.

Results: The prevalence of Paget's disease was 0.85% of all breast carcinomas in our institution, all of the patients female. The age range was from 25 to 86 years, with an average of 50 years. The majority of our patient's present clinical changes in the nipple-areola complex and only one presents palpable mass. 100% of our cases were associated with cancer. The most frequent mammography findings in our study were calcifications, nipple retraction and nipple. Mammography was negative by 16%. Ultrasound did not improve the detection of cancer in the present study; its main contribution was the detection of metastatic lymph nodes. In one patient with negative mammography and ultrasound, a resonance lesion was demonstrated.

Conclusion: Paget's disease is an infrequent disease; however, it is very important for the radiologist to know this pathology and its differential diagnosis due to its high association with carcinoma and thus help in its early diagnosis and adequate treatment.

Key words: Paget's disease. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget constituye una forma especial de cáncer mamario, que se caracteriza por el involucro de células malignas, llamadas células de Paget, en la epidermis.

Se presenta con cambios en el complejo areola-pezones y usualmente su diagnóstico es clínico; sin embargo, se deben realizar estudios de imagen para detectar un carcinoma subyacente y excluir la enfermedad multifocal, así como realizar un adecuado tratamiento y

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de las pacientes estudiadas

Paciente	Edad	Eritema	Ulceración	Secreción	Retracción del pezón	Aumento de volumen	Masa palpable
Caso 1	86	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Caso 2	54	No	No	Sí	No	No	No
Caso 3	61	Sí	No	No	No	Sí	No
Caso 4	34	Sí	Sí	No	No	No	No
Caso 5	25	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Caso 6	41	Sí	No	No	No	No	No
Porcentaje		66%	50%	50%	16%	16%	16%

seguimiento de pacientes seleccionados para recibir tratamiento conservador.

En este artículo revisamos la presentación clínica, de imagen y patológica de los casos confirmados con enfermedad de Paget en nuestra institución.

MÉTODO

Estudio transversal, retrospectivo. Se revisaron los resultados positivos para cáncer por anatomía patológica de 2008 a 2016 de pacientes con biopsia en nuestra institución y los casos confirmados de enfermedad de Paget en el sistema de almacenamiento electrónico de imágenes (Carestream, EE.UU.). La mamografía se realizó con dos equipos (Loirad Selenia Hologic, EE.UU., y Giotto Tomo IMS, Italia). El ultrasonido se realizó con transductor de alta frecuencia de 17-18 MHz en dos equipos (iU22 Phillips y EPIQ 7 Phillips). La resonancia magnética se realizó con un equipo de 1.5 Tesla (Magnetom Aera y Espree, Siemens, Alemania). Se recabaron los datos clínicos de las pacientes: edad, eritema, ulceración, secreción, retracción del pezón, aumento de

volumen y masa palpable. El análisis de los estudios de imagen fue realizado por radiólogas especializadas en mama; utilizando el léxico BI RADS se analizó la presencia de masa, calcificaciones, distorsión, asimetría, tejido hipoecoico, ganglios linfáticos y otros hallazgos asociados, como engrosamiento de la piel, retracción del pezón y edema.

RESULTADOS

El total de biopsias de mama realizadas en 8 años en nuestra institución fue de 2142, de las cuales 700 tuvieron resultado positivo para cáncer. De los 700 casos, seis fueron confirmados por anatomía patológica como enfermedad de Paget (representando un 0.85%), todos en pacientes de sexo femenino. El rango de edad fue de 25 a 86 años, con una media de 50 años.

La mayoría de nuestras pacientes presentan cambios clínicos en el complejo areola-pezón: eritema (66%), ulceración (50%), secreción por el pezón (50%), retracción del pezón (16%) y aumento de volumen en el complejo areola-pezón (16%) (Tabla 1 y Fig. 1).

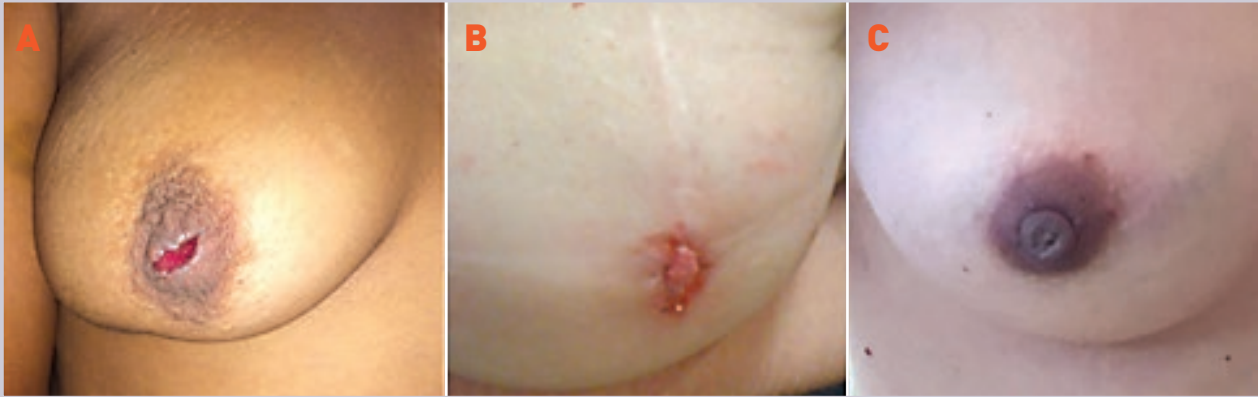


FIGURA 1. **A:** mujer de 25 años con enrojecimiento, ulceración y secreción por el pezón. **B:** mujer de 86 años con masa palpable en la región areolar y úlcera de 3 meses de evolución, enrojecimiento, secreción y retracción del pezón. **C:** mujer de 41 años con eritema periareolar.

TABLA 2. Características por mamografía en nuestro estudio.

Paciente	Edad	Calcificaiones	Retracción del pezón	Masa	Distorsión	Engrosamiento de la piel	Normal
Caso 1	86	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Caso 2	54	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Caso 3	61	Sí	No	No	No	Sí	No
Caso 4	34	Sí	No	No	No	No	No
Caso 5	25	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Caso 6	41	No	No	No	No	No	Sí
Porcentaje		66%	50%	50%	33%	33%	16%

Los hallazgos por mamografía fueron calcificaciones en el 66%, retracción del pezón en el 50%, nódulo en el 50%, distorsión en el 33% y engrosamiento de la piel en el 33%. La mamografía fue negativa en el 16% de los casos (Tabla 2 y Figs. 2 y 3).

Por ultrasonido se observó nódulo en el 50%, calcificaciones en el 33%, tejido hipoecoico en el 33%, ganglios anormales en el 33% y cambios inflamatorios en el 16%; el ultrasonido fue negativo en el 16% de los casos (Tabla 3 y Figs. 4 y 5).

En una paciente con mamografía y ultrasonido negativos se demostró por resonancia magnética un realce anormal de distribución segmentaria que ocupaba la región retroareolar y el cuadrante superior interno, y además presentaba realce anormal en el pezón (Fig. 6).

El 100% de nuestros casos estaban asociados a cáncer, cinco con cáncer invasor (83%) y uno con cáncer *in situ* puro (17%) (Tabla 4 y Fig. 7).

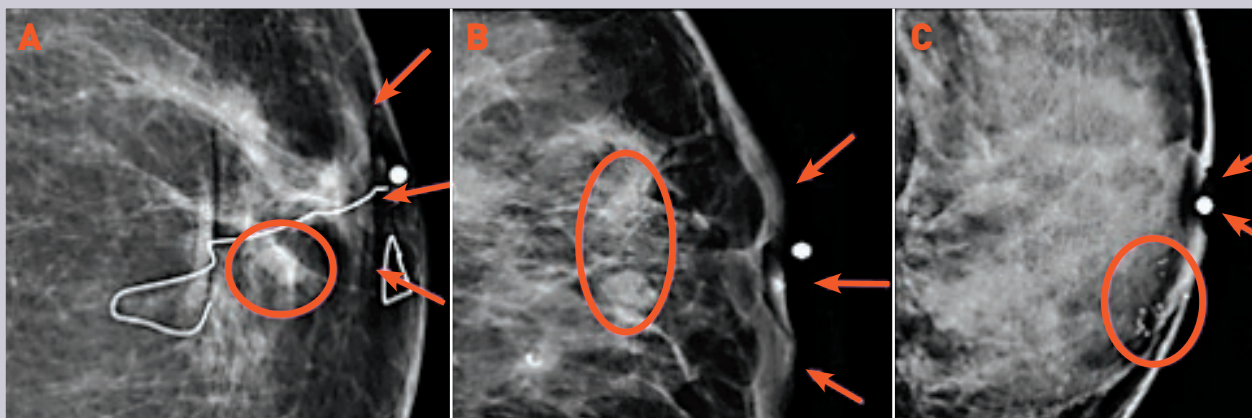


FIGURA 2. Mamografía que muestra los hallazgos encontrados. **A:** proyección craneocaudal de la mama izquierda en la que se visualizan retracción del pezón (flechas), distorsión en la región retroareolar y un nódulo isodenso con calcificaciones (círculo). **B:** proyección lateral de la mama izquierda en la que se observan retracción del pezón (flechas), aumento de la densidad retroareolar y un nódulo isodenso (círculo). **C:** proyección lateral de la mama izquierda en la que se visualizan un grupo de calcificaciones pleomórficas en la región retroareolar e intrareolar (círculo) y retracción del pezón (flechas).

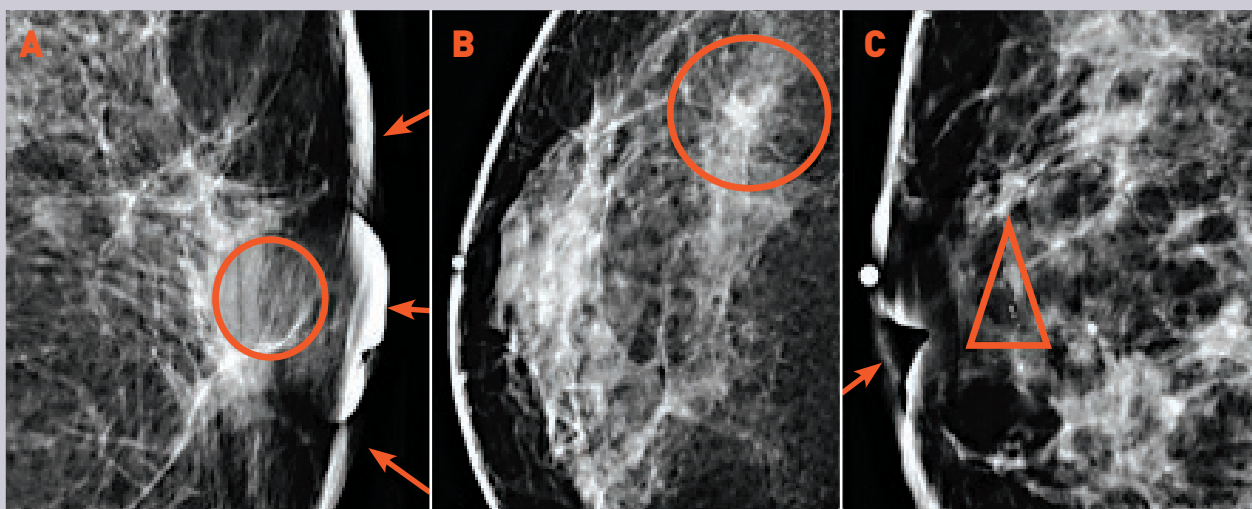


FIGURA 3. Mamografía que muestra los hallazgos encontrados. **A:** proyección lateral de la mama izquierda en la que se visualiza engrosamiento de la piel y del pezón (flechas), calcificaciones indeterminadas periareolares y supraareolares (círculo). **B:** proyección craneocaudal de la mama derecha en la que se visualiza una masa densa, irregular, de márgenes espiculados, de 1 cm, asociada a calcificaciones gruesas heterogéneas y a distorsión (círculo). **C:** proyección lateral de la mama derecha en la que se observa un grupo de calcificaciones retroareolares (triángulo), además de retracción del pezón y calcificaciones puntiformes en el pezón (flecha).

TABLA 3. Características por ultrasonido en nuestro estudio

Paciente	Edad	Nódulo	Calcificaciones	Tejido hipoeicoico	Ganglios anormales	Cambios inflamatorios	Normal
Caso 1	86	Sí	Sí	No	No	No	No
Caso 2	54	No	No	No	No	Sí	No
Caso 3	61	Sí	No	No	Sí	No	No
Caso 4	34	No	Sí	Sí	No	No	No
Caso 5	25	Sí	No	Sí	Sí	No	No
Caso 6	41	No	No	No	No	No	Sí
Porcentaje		50%	33%	33%	33%	16%	16%

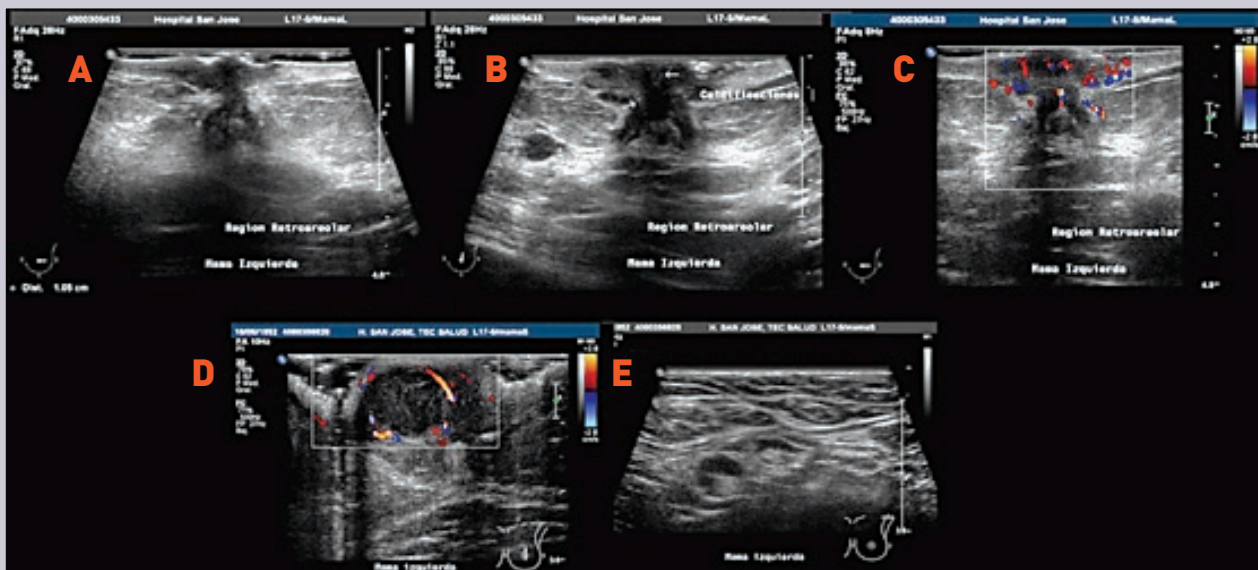


FIGURA 4. Ultrasonido que muestra los hallazgos encontrados. **A:** se observa un nódulo sólido de 9 mm localizado en la región retroareolar. **B:** existen calcificaciones asociadas (flecha). **C:** se identifica un aumento de la vascularidad en el pezón. **D:** otra paciente con nódulo en el pezón y aumento de la vascularidad. **E:** en la región axilar izquierda se observan ganglios anormales.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Paget constituye una forma especial de cáncer mamario caracterizada por el involucro de células malignas, llamadas células de Paget, en la epidermis¹⁻¹⁸.

Corresponde al 0.5 a 5% de todas las neoplasias de la mama^{1-5,7-11,13,14,16,17}. Encontramos

una frecuencia del 0.85% en nuestra institución, similar a la hallada en otros estudios.

La edad de presentación en promedio en el presente estudio fue de 50 años, tal como es reportado en la literatura mundial, considerando que los rangos de presentación son amplios, pues se ha reportado en pacientes de 24 a 90 años, siendo más común en mujeres

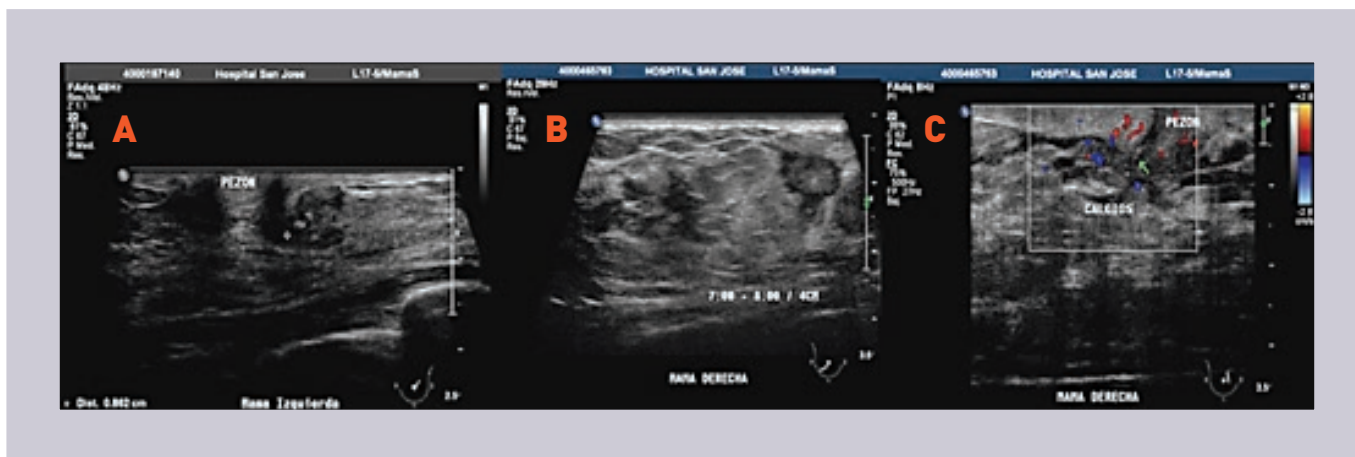


FIGURA 5. Ultrasonido que muestra los hallazgos encontrados. **A:** se visualiza, en la región retroareolar izquierda, una zona de tejido hipoeico asociada a calcificaciones, que muestra un nódulo sólido de 9 mm localizado en la región retroareolar. **B:** masa especulada en el radio de las 7:00 h y zona de tejido hipoeico en el radio de las 8:00 h. **C:** incremento de la vascularidad en pezón derecho con la aplicación de Doppler color y calcificaciones asociadas.

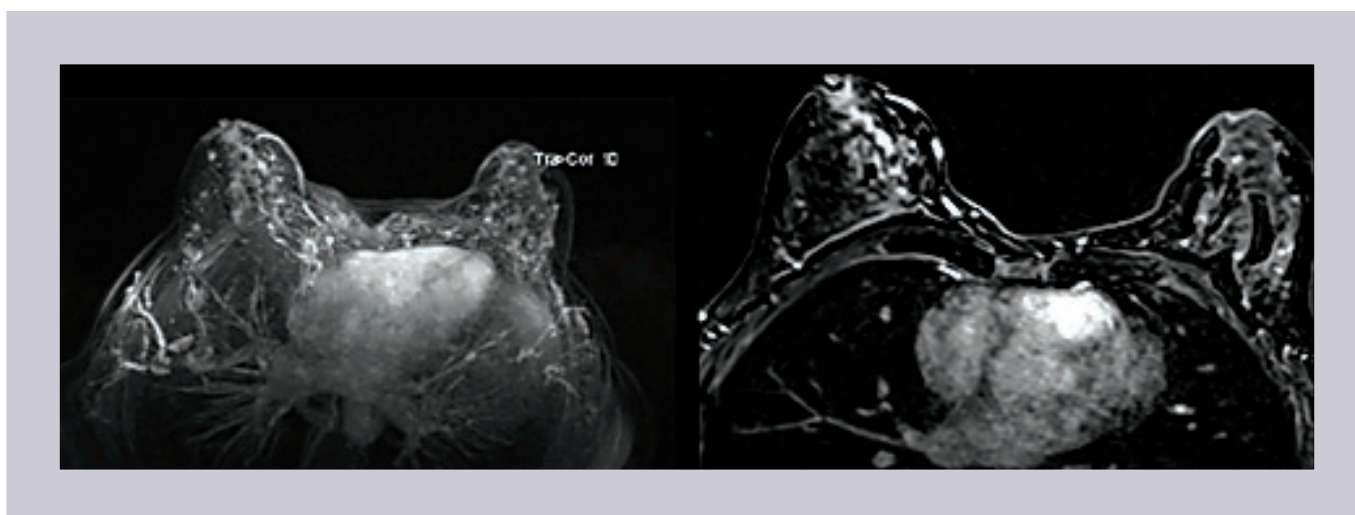


FIGURA 6. La resonancia magnética muestra un realce anormal de distribución segmentaria que ocupa la región retroareolar y el cuadrante superior interno, así como realce anormal del pezón.

posmenopáusicas entre los 50 y 60 años de edad^{4,7,13,15,17}.

Los primeros cambios eritematosos del pezón se describieron por John of Ardene en 1307, y posteriormente por Velpeau en 1856⁴. La enfermedad de Paget fue descrita por James Paget en 1874 como un síndrome en el que existía ulceración del pezón, asociado a un cáncer subyacente^{1,2,7,8,17,18}. Él reportó 15 pacientes

TABLA 4. Resultados de patología: el 100% de nuestros casos estaban asociados a cáncer.

Paciente	Resultado patología
Caso 1	Adenocarcinoma ductal invasor
Caso 2	Adenocarcinoma ductal invasor
Caso 3	Adenocarcinoma ductal invasor
Caso 4	Adenocarcinoma ductal invasor
Caso 5	Adenocarcinoma ductal invasor
Caso 6	Carcinoma in situ

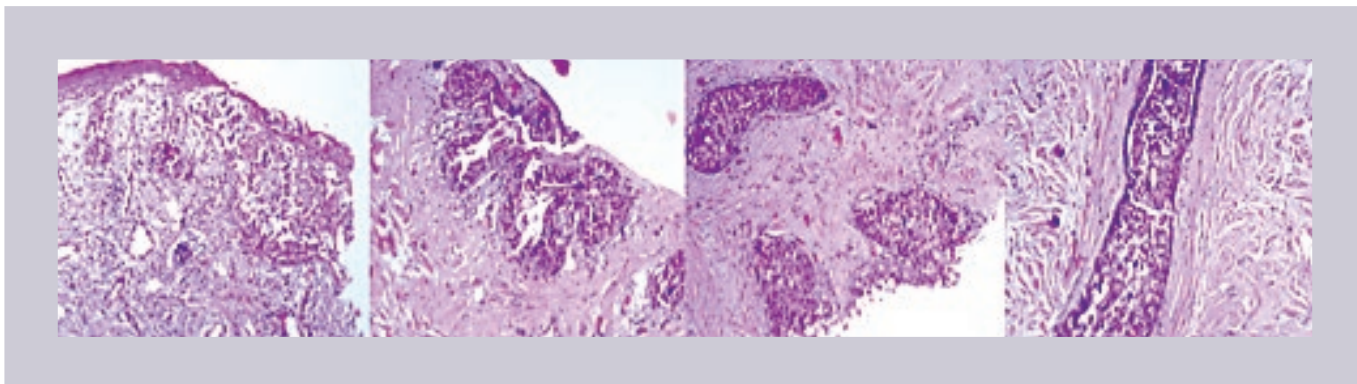


FIGURA 7. Imágenes histológicas de una biopsia con aguja gruesa que demuestran enfermedad de Paget y carcinoma *in situ* de grado alto en conductos mamarios.

cuya enfermedad comenzó con erupción del pezón y la areola, y descubrió un cáncer subyacente casi 2 años después^{2,4}.

Clínicamente se presenta con cambios en el complejo areola-pezón, como prurito, eritema, descamación, ulceración, secreción sanguinolenta, masa palpable (50%), aumento de volumen y retracción del pezón^{1-5,7-9,17}. También se ha reportado hiperpigmentación del complejo areola-pezón⁴. La mayoría de nuestras pacientes presentan cambios clínicos en el complejo areola-pezón, lo cual ha sido reportado en diversos estudios; solo un caso presentó masa palpable.

Es frecuente encontrar neoplasia asociada incluso en pacientes que clínicamente no presentan masa palpable y con apariencia mamográfica benigna en un rango del 67 al 100%, aunque la mayoría de los estudios reportan más del 90%^{1,5,7,8,11}. En este estudio, el 100% de nuestros casos estaba asociado a cáncer, lo cual es concordante con lo descrito en la literatura.

Cuando se presentan como masa palpable, aproximadamente el 90 a 94% tienen cáncer

invasor subyacente, mientras que una lesión sin masa palpable generalmente se asocia con cáncer *in situ*^{1,5}.

El principal diagnóstico diferencial por clínica es el eccema benigno, que generalmente es bilateral y puede estar asociado con síntomas sistémicos de dermatitis atópica^{1,4,13}. Otros diagnósticos diferenciales incluyen hiperqueratosis, papilomatosis florida, melanoma maligno, carcinoma de Merckel y micosis^{4,7,9,13}.

Las características clínicas de la enfermedad de Paget son típicas, deberá evaluarse radiológicamente y el diagnóstico definitivo se realizará por anatomía patológica^{1,2,10}.

Los cambios que se pueden observar en la mamografía incluyen anomalías del complejo areola-pezón y de la región subareolar, que incluyen engrosamiento de la piel, retracción del pezón, calcificaciones malignas o una masa; en el parénquima mamario, como una masa única o múltiples masas que muestran características sospechosas, asimetría, distorsión de la arquitectura o calcificaciones malignas en cualquier parte de la

mama^{1,2,4-6}. La mamografía puede ser normal en un 21 a 71% de los casos^{4,12}.

Los hallazgos por mamografía más frecuentes en nuestro estudio fueron calcificaciones, retracción del pezón y nódulo, tal como se reporta en la literatura. Tuvimos un caso con mamografía negativa (16%, porcentaje más bajo que lo descrito en la literatura).

Por ultrasonido, los hallazgos son masa, calcificaciones, ectasia ductal o cambios morfológicos del complejo pezón-areola (aplanamiento, asimetría y engrosamiento). Las masas pueden ser lobuladas, irregulares, con o sin sombra acústica^{1,4}.

Se han reportado ganglios positivos en el momento del diagnóstico en un 13 a 60%^{2,4,5}.

La mayor aportación del ultrasonido en el presente estudio fue la detección de ganglios metastásicos.

La resonancia magnética es útil para la evaluación preoperatoria y la detección de cáncer subyacente, especialmente cuando los resultados de la mamografía son negativos; además, permite conocer la extensión de la enfermedad^{1,4}.

Por resonancia magnética se observa aumento anormal del pezón, engrosamiento y realce del complejo pezón-areola, con cáncer *in situ* o invasor asociado. Existen claras diferencias posterior al contraste en la captación y las características del complejo areola-pezón de lado sano contra el lado enfermo^{1,4,11}. La captación anormal asimétrica en el pezón o en el complejo pezón-areola no es patognomónica para la enfermedad de Paget, ya que este

hallazgo puede observarse en otras afecciones como el adenoma del pezón o la extensión de las neoplasias mamarias hacia el pezón¹. La resonancia magnética tiene una sensibilidad alta tanto en la detección como en la determinación de la extensión de la enfermedad^{1,11}.

Es importante evaluar toda la mama, ya que el cáncer asociado puede no estar localizado inmediatamente debajo del complejo areola-pezón, y puede estar presente en un sitio distante sin conexión anatómica aparente^{1,11}.

Se ha reportado multifocalidad en un 41% y multicentricidad en un 34% de los casos de enfermedad de Paget^{1,4,5}.

Existen dos teorías de la histogénesis de la enfermedad de Paget. La primera es la teoría epidermotrópica, según la cual las células de Paget que se originan en el conducto apocrino se transforman en un carcinoma ductal y migran a través de los conductos por la membrana basal al epitelio del pezón. La segunda teoría es la transformación intraepidérmica, en la que las células de Paget son un queratinocito maligno transformado que se presentan en la epidermis del pezón^{1,2,4,8,13,14,17}.

Histológicamente, las células de Paget son largas, redondas u ovales, con abundante citoplasma claro, y con nucléolos hiper cromáticos y pleomórficos agrandados que invaden la epidermis. La dermis muestra cambios reactivos (infiltración de células en el plasma, formación de nuevos capilares, hiperemia y exudación serosa)^{1,2,4,6,7,12}. De los tipos histopatológicos del carcinoma intraductal, en la enfermedad de Paget suele ser el más común en su forma sólida o comedo¹.

La mastectomía, con o sin disección axilar, se ha considerado el tratamiento estándar en pacientes con enfermedad de Paget durante muchos años, pero recientemente se ha demostrado que una alternativa puede ser la cirugía conservadora con resección completa del complejo pezón-areola seguida de radioterapia^{1,2,4-7,9,11,13}.

Dalberg, et al.¹⁹ reportan que la tasa de supervivencia es similar para pacientes tratadas con mastectomía o con cirugía conservadora. El tamaño del tumor subyacente y el estado de los ganglios linfáticos fueron los únicos factores de pronóstico independientes para la supervivencia¹.

La tasa de supervivencia a 10 años se reporta del 85 al 90% en pacientes sin masa palpable y sin ganglios anormales, y del 47% cuando tienen ganglios positivos^{2,7}.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Paget es poco frecuente, pero resulta de suma importancia para el radiólogo conocerla debido a su alta asociación con carcinoma.

Recomendamos, ante un proceso inflamatorio del complejo pezón-areola, considerar en el diagnóstico diferencial la enfermedad de Paget y realizar los estudios correspondientes (mamografía, ultrasonido y resonancia magnética) para la detección temprana,

determinar la extensión de la enfermedad y establecer el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget Disease of the breast: mammographic, us and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2011;31:1973-87.
2. Burke ET, Braeuning MP, McLelland R, Pisano ED, Cooper LL. Paget disease of the breast: a pictorial essay. *Radiographics*. 1998;18:1459-64.
3. Lee HW, Kim TE, Cho SY, Kim SW, Kil WH, Lee JE, et al. Invasive Paget disease of the breast: 20 years of experience at a single institution. *Hum Pathol*. 2014;45:2480-7.
4. Sandoval-Leon AC, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141:1-12.
5. Muttarak M, Siriya B, Kongmebhoh P, Chaiwun B, Sukhamwang N. Paget's disease of the breast: clinical, imaging and pathologic findings: a review of 16 patients. *Biomed Imaging Interv J*. 2011;7:1-7.
6. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, Chapel KL, Andersson IT. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1993;189:89-94.
7. Lourival L, Osorio A, Ribeiro I, Rodolpho L, Enokihara M, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015;90:225-31.
8. Bansal S, Sahoo B, Agarwal P, Garg VK, Rao S. A rare presentation of mammary Paget's disease involving the entire breast in the absence of any underlying ductal malignancy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:518-21.
9. Sandhu NP, Long HJ, Johnson KJ, Degnim AC. An unusual presentation of breast cancer in a very young woman. *BMJ Case Rep*. 2011 Mar 15;2011. pii: bcr1220103590.
10. Ogata H, Mitsuzuka Y, Honma N, Yoshida M, Sumazaki M, Saito F, et al. Sonographic visualization of nipple blood flow can help differentiate Paget disease from benign eczematous nipple lesions. *PLoS One*. 2018;13:e0197156.
11. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg*. 2008;206:316-21.
12. Moon JY, Chang YW, Lee EH, Seo DY. Malignant invasion of the nipple-areolar complex of the breast: usefulness of breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201:448-55.
13. Lage D, Volpini Cde A, Sasserone Mda G, Daldon P, Arruda L. Paget's disease: the importance of the specialist. *An Bras Dermatol*. 2010;85:365-9.
14. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Stamell EF, Desantis SD, Barry WT, et al. The effect of paget disease on axillary lymph node metastases and survival in invasive ductal carcinoma. *Cancer*. 2015;121:4333-40.
15. Akita M, Kusunoki N, Nakajima T, Takase S, Maekawa Y, Kajimoto K, et al. Paget's disease of the male breast: a case report. *Surg Case Rep*. 2015;1:103-7.
16. O'Sullivan ST, McGreal GT, Lyons A, Burke L, Geoghegan JG, Brady MP. Paget's disease of the breast in a man without underlying breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 1994;47:851-2.
17. El Harroudi T, Tijami F, El Otmany A, Jalil A. Paget disease of the male nipple. *J Cancer Res*. 2010;6:95-6.
18. Bussolati G, Pich A. Mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Pathol*. 1975;80:117-28.
19. Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):313-9