

## Enfermedad mamaria de Paget: actualización del tema

Mammary Paget's disease: Up to date

MARICIA KÁRAM ORANTES,\* DIANA VERA IZAGUIRRE,\*\* MA. ELISA VEGA MEMIJE\*\*\*

\*Residente de Dermatología, 3er año, \*\*Residente de Dermatología, 2do año,

\*\*\*Jefa del Departamento de Dermatopatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

### RESUMEN

**L**A ENFERMEDAD MAMARIA DE PAGET (EP) FUE DESCRITA EN 1874 POR SIR JAMES PAGET Y ES UNA MANIFESTACIÓN SUPERFICIAL DE ENFERMEDAD MALIGNA DE MAMA. SUELE PRESENTARSE EN 1-3% DE TODOS LOS CÁNCERES DE MAMA Y AFECTA PRINCIPALMENTE A MUJERES ENTRE LOS 50-60 AÑOS. LA FORMA CLÍNICA CLÁSICA SE MANIFIESTA CON UNA PLACA INFILTRADA UNILATERAL CON ERITEMA, ESCAMA, Y EN ETAPAS AVANZADAS, CON SECRECIÓN O RETRACCIÓN DEL PEZÓN. ES NECESARIO REALIZAR UNA BIOPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECISO Y DESCARTAR LOS DIFERENCIALES. HISTOLÓGICAMENTE SE CARACTERIZA POR CÉLULAS DE PAGET, QUE SON OVALADAS, DE CITOPLASMA ABUNDANTE Y CLARO Y QUE SUELEN ESTAR SUPRABASALES EN LA EPIDERMIS. LA FORMA MÁS FRECUENTE ES LA QUE SE ACOMPAÑA DE CARCINOMA INTRADUCTAL. EL TRATAMIENTO MÁS ACEPTADO ES MASTECTOMÍA RADICAL MÁS RADIOTERAPIA CON VIGILANCIA ESTRECHA. PRESENTAN MEJOR PRONÓSTICO SI NO HAY MASA PALPABLE Y SI EL DIAGNÓSTICO ES TEMPRANO.

**PALABRAS CLAVE:** ENFERMEDAD MAMARIA DE PAGET, CÁNCER DE MAMA, CARCINOMA INTRADUCTAL

### ABSTRACT

**P**AGET'S DISEASE OF THE NIPPLE IS A SUPERFICIAL MANIFESTATION OF AN UNDERLYING BREAST MALIGNANCY; IT WAS DESCRIBED IN 1874 BY SIR JAMES PAGET. IT HAS BEEN REPORTED IN 1-3% OF ALL BREAST CARCINOMA. THE PEAK INCIDENCE IS BETWEEN 50 AND 60 YEARS. CLINICALLY APPEARS AS A UNILATERAL, ERYTHEMATOUS, SCALY PLAQUE SLIGHTLY INFILTRATED; RETRACTION OF THE NIPPLE AND SEROSANGUINOUS DISCHARGE MAY BE PRESENT. A BIOPSY IS MANDATORY FOR THE DIAGNOSIS. THE HISTOLOGIC HALLMARK, THE PAGET'S CELLS, DESCRIBED AS A LARGE OVOID INTRAPERIODERMAL CELL WITH ABUNDANT PALE CYTOPLASMA. THE MOST COMMON PRESENTATION IS WITH INTRADUCTAL CARCINOMA. RADICAL MASTECTOMY, RADIATION AND CLOSE SURVEILLANCE ARE APPROPRIATE THERAPIES. PATIENTS WITHOUT PALPABLE MASS HAVE A BETTER PROGNOSIS.

**KEY WORDS:** PAGET'S DISEASE OF THE NIPPLE, BREAST CARCINOMA, INTRADUCTAL CARCINOMA

La enfermedad de Paget (EP) fue descrita en 1874 por Sir James Paget, patólogo, químico y fisiólogo inglés, quien más tarde describió también la enfermedad extramamaria en pene y hueso.<sup>1</sup>

La EP mamaria es una manifestación superficial de enfermedad maligna de la mama.<sup>1</sup> Se presenta entre el 1-3% de todos los cánceres de mama y afecta principalmente mujeres entre los 50-60 años con una media de 56 años.<sup>2</sup>

Su presentación durante las primeras décadas de la vida es muy rara. Un tercio de las mujeres afectadas son premenopáusicas y se ha reportado mayor incidencia en mujeres nulíparas.<sup>3, 4</sup> Cuando se presenta en hombres tiene por lo general peor pronóstico que en mujeres.<sup>5, 6</sup>

Existen dos teorías sobre el origen de las células de Paget:

I: *Teoría epidermotrópica:* Establece que las células de Paget son células de carcinoma intraductal que migran de los ductos del pezón a través de la membrana basal hasta alcanzar la epidermis.<sup>5, 7</sup>

II: *Teoría de transformación in situ:* Postula que las células de Paget son queratinocitos que se transforman, y considera entonces que es un carcinoma *in situ* independiente.<sup>5, 8</sup>

### CORRESPONDENCIA:

Dra Marcia Káram Orantes, Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González  
Calzada de Tlalpan 4800, Delegación Tlalpan, México, DF  
CP 14000. Teléfono y fax 56657691  
E-mail: magica\_karam@yahoo.com

Hoy la teoría más aceptada es la primera; incluso se sabe que existe un factor que produce la movilización de las células de los conductos glandulares hacia la epidermis. Este factor, llamado *beregulin-alfa*, es producido por los queratinocitos epidérmicos normales; las células de Paget expresan un receptor al factor *beregulin* (HER2/NEU), así que se unen a los queratinocitos y de esta forma migran e infiltran la epidermis.<sup>9</sup>

De forma clásica, la enfermedad se presenta unilateralmente como una placa eritematoescamosa con ligera infiltración, con bordes bien definidos que afectan el área del pezón, y se extiende hacia la areola presentando o no exudado. En etapas más avanzadas, la piel de la mama puede verse afectada y ulcerarse; incluso puede existir secreción serosa o sanguinolenta al presionar el pezón, así como retracción del mismo (Figura 1).

25% de los casos cursan con dolor, ardor y prurito y hasta 50% presentan una masa palpable al momento del diagnóstico.<sup>10, 11</sup> Casi la totalidad de pacientes con EP presentan enfermedad mamaria maligna, pero existen excepciones.<sup>12, 13, 14</sup>

El diagnóstico diferencial de la EP es múltiple: ecema, psoriasis, dermatitis por contacto, tiña, carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen, melanoma amelanótico, papilomatosis subareolar, adenomatosis erosiva del pezón, entre otras, por lo que es necesario para el diagnóstico definitivo realizar una biopsia.<sup>1</sup>

Histológicamente se caracteriza por la presencia de células de Paget, que son células epidérmicas grandes, redondas u ovoides, con abundante citoplasma claro y núcleo grande pleomórfico e hipercromático con nucleolos aparentes (Figura 2).<sup>10, 15, 16</sup>



Figura 1. Localización típica de enfermedad de Paget. Placa eccematosa.

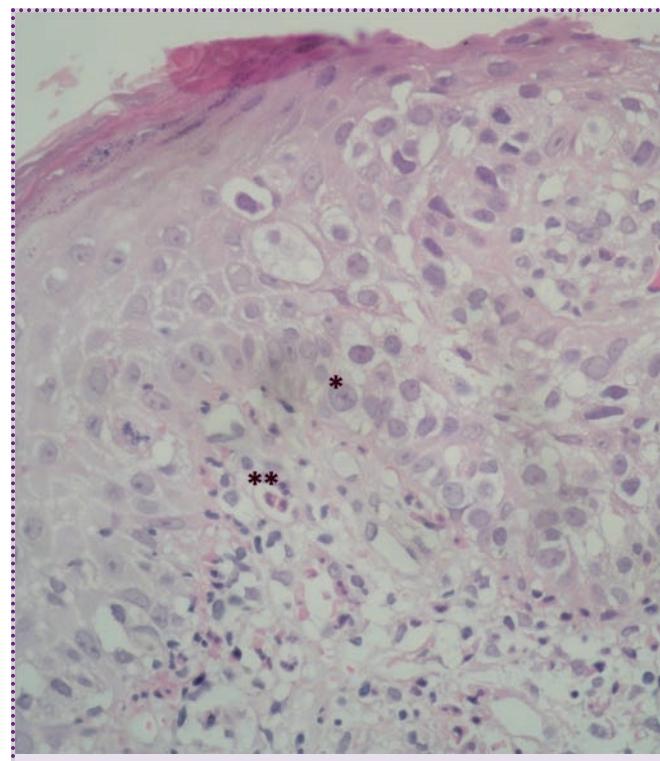


Figura 2. (H/E 20x). \*Células de Paget. \*\*Mitosis.

Las células pueden estar aisladas o formando nidos entre las células epidérmicas, y con frecuencia presentan mitosis. Característicamente presentan mucina (tiñe con PAS o azul anciano). Las tinciones de inmunohistoquímica que muestran más especificidad para la enfermedad de Paget son las citoquinas de bajo peso molecular, principalmente la citoqueratina 7 y el oncogen c-erb 2 (Figura 3).<sup>17</sup>

Aunque las células de Paget pueden expresar también otros marcadores como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno de membrana epitelial (EMA), éstos son menos específicos.

Existen diferentes variantes histológicas de las células de Paget:

1. *Adenocarcinomatoso*: Las células son columnares, semejantes a un adenocarcinoma metastático de la piel.
2. *Fusiforme*: Las células son alargadas, acomodadas en nidos y crecen en forma compacta.
3. *Anaplásico*: Las células semejan la enfermedad de Bowen y suelen localizarse en toda la epidermis de forma individual. Tienen el núcleo necrótico y múltiples mitosis. La positividad al antígeno carcinoembrionario y al antígeno epitelial de membrana favorece el diagnóstico de enfermedad de Paget.

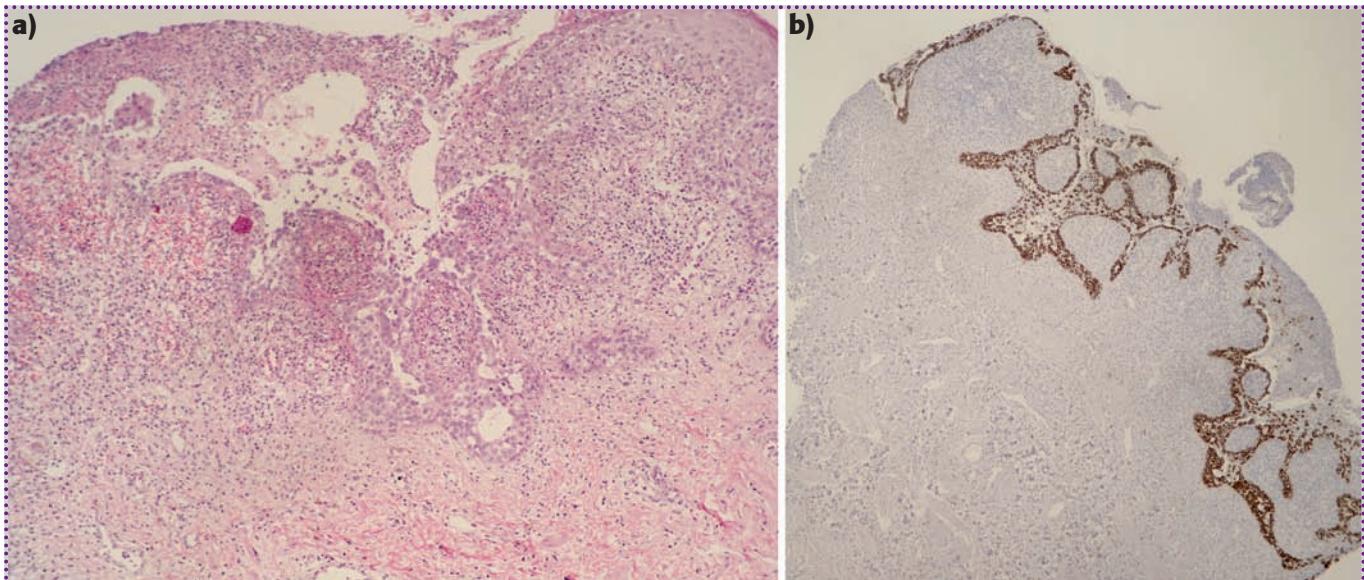


Figura 3. a) (H/E 10x) Células de Paget, b) Inmunohistoquímica: citoqueratinas de bajo peso molecular.

4. *Acantolítico*: Hay acantolisis que puede llevar a una mala interpretación del diagnóstico. Suele acompañarse de células anaplásicas.
5. *Pigmentario*: Estas células son DOPA-negativas, y el pigmento es transferido de los melanocitos a las células de Paget.<sup>19</sup>

Histológicamente debe realizarse también diagnóstico diferencial con:

1. *Eccema*: Los queratinocitos aquí pueden aparecer grandes y claros como células de Paget; sin embargo, no hay cambios en el núcleo ni mitosis. Clínicamente, además, la placa de eccema no se ve con infiltración.<sup>18</sup>
2. *Adenoma ductal del pezón*: Hay proliferación de pequeñas glándulas que suelen localizarse en los ductos galactóferos. A veces pueden formar nidos.<sup>18</sup>
3. *Melanoma maligno*: Por lo general, las células de melanoma se localizan en la membrana basal y en toda la epidermis con una distribución pagetoide. Las células de Paget se localizan por arriba de la basal, encima de queratinocitos aplanados y a veces pueden formar ductos.

Además, las células de Paget no se presentan en la dermis; en cambio, las del melanoma sí pueden invadirla. El diagnóstico definitivo entre estas dos enfermedades se realiza con inmunohistoquímica, solicitando citoqueratinas de bajo peso molecular que son positivas

en Paget y negativas en melanoma maligno, así como HMB-45, que es positivo en melanoma maligno y no en Paget.<sup>19</sup>

Además de la biopsia existen otros estudios diagnósticos que pueden realizarse en pacientes con sospecha de enfermedad de Paget:

1. *Citología*: Es un método diagnóstico no invasivo, rápido y confiable. Se realiza con un portaobjetos frotando el área afectada y posteriormente se tiñe con tinción de Papanicolaou o Giemsa, donde se observarán células grandes con mucho citoplasma y a veces formación de acinos (células de Paget) (Figura 4).<sup>20</sup>

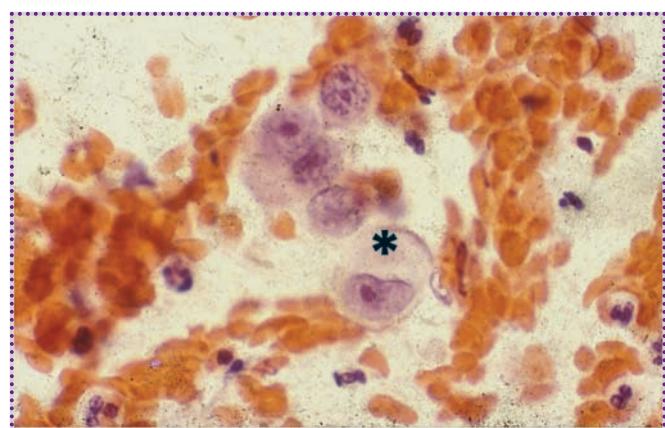


Figura 4. Citología exfoliativa mostrando células de Paget (\*).

2. Estudios de imagen: En una radiografía mamaria pueden observarse microcalcificaciones subareolares, cambios arquitecturales y engrosamiento del pezón y la areola, lo que ayuda a localizar un carcinoma no palpable.

50-70% de los pacientes con biopsia positiva para enfermedad de Paget presentan cambios en la mamografía.<sup>19</sup>

La mayor parte de las veces, enfermedad de Paget suele acompañarse con carcinoma intraductal y presenta cuatro estadios:

- o: Afectación epidérmica sin presentar carcinoma ductal *in situ*. **Muy raro**
- 1: Asociado con carcinoma justo por debajo del pezón. *In situ*. **Frecuente**
- 2: Asociado a carcinoma intraductal extensivo. **Muy frecuente**
- 3: Asociado a carcinoma ductal invasivo. **Relativamente frecuente**

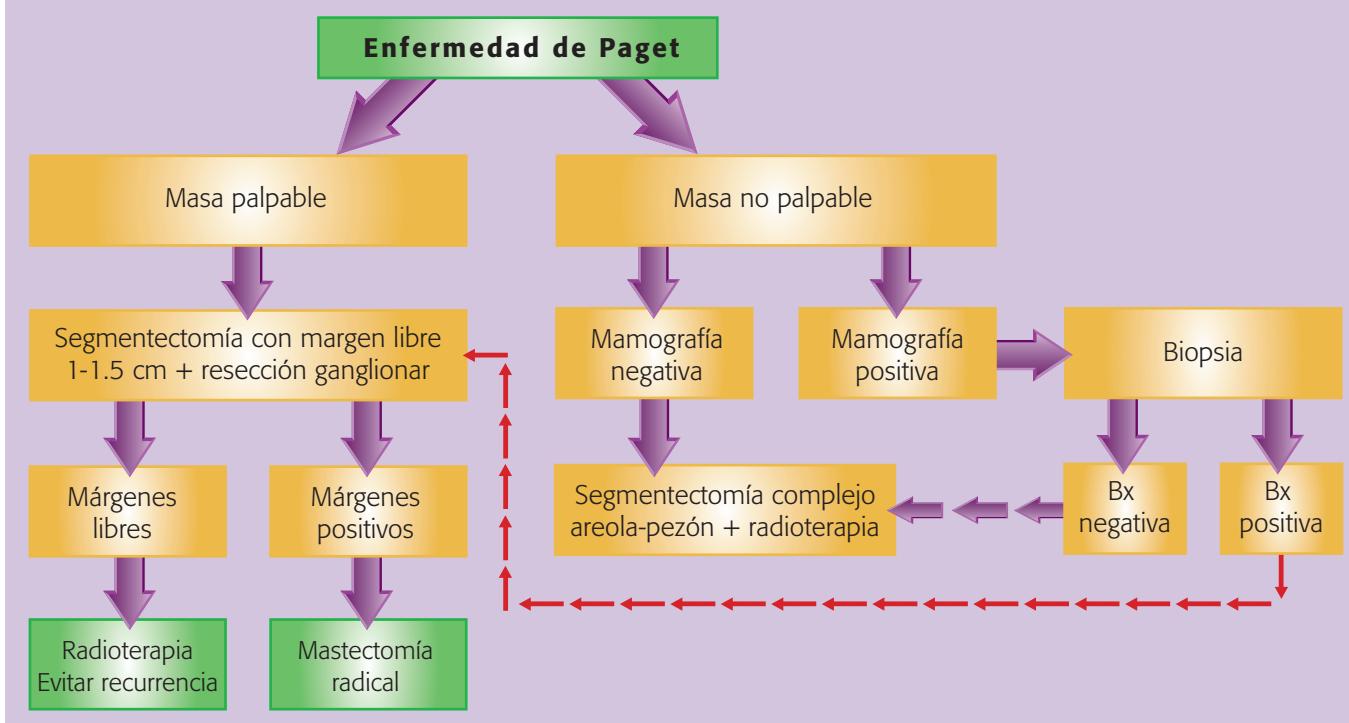
40-50% de los pacientes que presentan EP tienen un estadio 1-2 (como en nuestro caso) y no presentan masa pal-

pable. Una masa debe hacernos pensar en carcinoma invasor; 60% de estos pacientes presentan adenomegalias axilares.<sup>10, 13, 15, 21, 22, 23</sup>

Para el tratamiento de la EP se utilizan varias conductas terapéuticas (Diagrama 1):

1. Escisión del complejo areola-pezón para pacientes con masa no palpable. Este procedimiento tiene alta recurrencia. En un estudio realizado por Dixon *et al.* se demostró que de diez pacientes, cuatro tuvieron recurrencia con metástasis a ganglios.<sup>24</sup>
2. Radiación sin resección. También para pacientes sin masa palpable y con mamografía negativa. Al radiar la mama y la región axilar se reporta cura en 81% de los pacientes estudiados durante 8 años.<sup>25</sup>
3. Mastectomía total + radiación. Los reportes al utilizar este manejo muestran que en 19% de las mastectomías en pacientes con masa no palpable se encontró carcinoma, y en 90% de aquéllas con masa palpable. En la resección ganglionar se encontró metástasis en 0-8% de pacientes sin masa palpable, y de 50-60% en pacientes con masa palpable.

**DIAGRAMA I**  
Algoritmo recomendado para el tratamiento de la enfermedad de Paget



El pronóstico de la enfermedad depende del estadio en el que se encuentre, con mejor sobrevida aquéllos sin masa palpable. 30% de los pacientes sin tumor desarrollaron carcinoma intraductal tardíamente, y 20% ya presentaban el carcinoma a la hora del diagnóstico de EP. El riesgo de muerte por carcinoma metastásico en pacientes con EP es de 61.3%, con una sobrevida a 10 años del 33%.<sup>19</sup>

### Conclusion

En pacientes que presenten una placa eccematoso resistente a tratamiento, es muy importante tener en mente la entidad de la enfermedad de Paget, sobre todo si es unilateral, y estudiarla como tal hasta demostrar lo contrario, ya que un diagnóstico temprano puede mejorar la sobrevida.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Whitaker-Worth L, Carbone V, Susser N et al. *Dermatologic diseases of the breast and nipple*. J Am Acad Dermatol 2000;43:733-751
2. Osther P, Balslev E, Blichert M. *Paget's disease of the nipple: a continuing enigma*. Acta Chir Scand 1990;156:343-352
3. Du Toit RS, Van Rensburg P, Goedhals L. *Paget's disease of the breast*. S Afr Med J 1988; 73: 95
4. Menzies D, Barr L, Ellis H. *Paget's disease of the nipple occurring after wide local excision and radiotherapy for carcinoma of the breast*. Eur J Surg Oncol 1989; 15: 271
5. Gupta S, Khanna N, Khanna S. *Paget's disease of the male breast: A clinicopathologic study and a collective review*. J Surg Oncol 1983; 22: 151
6. Serour F, Brikenfeld S, Amsterdam E et al. *Paget's disease of the male breast*. Cancer 1988; 62: 601
7. Muir R. *The pathogenesis of Paget's disease of the nipple and associated lesions*. Br J Surg 1935; 22: 728-737
8. Sagebiel RW. *Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast*. Am J Pathol 1969; 53: 40-64
9. Schelfhout VR, Coene Ed, Delaey B et al. *Pathogenesis of Paget's disease: epidermal beregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family*. J Natl Cancer Inst 2000; 92 (8): 622-628.
10. Ascenso AC, Marques MSJ, Capitao-Mor M. *Paget's disease of the breast*. S Afr Med J 1988; 73: 95
11. Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS et al. *Paget's disease of the nipple: Radiologic-pathologic correlation*. Radiology 1993; 189:89.
12. Kollmorgen D, Varanasi J, Edge S et al. *Paget's disease of the breast: a 33-year experience*. J Am Coll Surg 1998; 187:171-177.
13. Jones RE Jr. *Mammary Paget's disease without underlying carcinoma*. Am J Dermatopathol 1985;7:361-5
14. Yim J, Wick M, Philpott G et al. *Underlying pathology in mammary Paget's disease*. Ann Surg Oncol 1997; 4: 287-292
15. Cheate GL & Cutler M. *Paget's disease of the nipple*. Arch Pathol 1931; 12: 435
16. Muir R. *Further observations on Paget's disease of the nipple and associated lesions*. J Pathol 1939; 49: 299
17. Lundquist K, Kohler S, Rouse RV. *Intraepidermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget cells but is also seen in Toker cells and Merkel cells*. Am J Surg Pathol 1999; 23 (2): 212-219
18. Faek R, Ricci A, Deckers P. *Paget's disease of the nipple-areola complex*. Surgical Clinics of North America 1996;76(2) 365-381
19. Osteen R. *Paget's disease of the nipple*. Breast Disease 1991: 797-803
20. Lucarotti K, Dunn JM, Webb AJ. *Scrape cytology in the diagnosis of Paget's disease of the breast*. Cytopathology 1994; 5 (5) 301-305
21. Ashikari R, Park K, Huvos AG et al. *Paget's disease of the breast*. Cancer 1970; 26: 680
22. Chaudary MA, Mills RR, Lane B et al. *Paget's disease of the nipple: A ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings*. Breast Cancer Res Treat 1986; 8: 139
23. Eusebio RB & Deckers PJ. *Paget's disease of the nipple-areola complex: A plea for conservatism*. Contem Surg 1992; 40: 13
24. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO et al. *Paget's disease of the nipple*. Br J Surg 1991; 78: 722
25. Fourquet A, Campana F, Vielh P et al. *Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: Conservative management with radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 146

### FE DE ERRATAS

Por un error de edición en la Editorial del suplemento núm. 1  
*Medicamentos innovadores vs medicamentos genéricos: ¿cuando prescribir cuál?*  
 escrita por Jesús M. Ruiz Rosillo omitimos su cargo actual:  
**Director médico Sanofi-Aventis México.**