

Enfermedad de Paget extramamaria: comunicación de un caso escrotal

Extramammary Paget's disease: A case report affecting scrotum

Valeria Álvarez Rivero,¹ María Fernanda Santos Ortiz,¹ Gisela Navarrete Franco,² Maribet González González,³ Irvin Suástegui Rodríguez⁴ y Sonia Torres González⁵

¹ Residente de Dermatología

² Dermatopatóloga, encargada del Servicio de Dermatopatología

³ Dermatopatóloga, Servicio de Dermatopatología

⁴ Dermatólogo, encargado de Enseñanza e Investigación

⁵ Dermatooncóloga, Servicio de Dermatooncología

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México

RESUMEN

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es un adenocarcinoma indoloro, intraepitelial, raro, que clínicamente simula condiciones inflamatorias. En general involucra el colon, el recto, el ano y la zona genital. Es más frecuente en mujeres, con una media de edad de presentación entre los 50 a 80 años de edad. Es una entidad polimorfa que se puede confundir con múltiples diagnósticos diferenciales, por lo que es fundamental tomar una biopsia de manera oportuna ante lesiones eritematoescamosas pruriginosas sin respuesta a terapia convencional. Presentamos el caso de un paciente de 65 años con EPEM en la región escrotal.

PALABRAS CLAVE: Paget extramamario, genitales, escroto.

ABSTRACT

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare indolent intraepithelial adenocarcinoma that clinically mimics inflammatory conditions. It commonly involves the colon, rectum, anus, and genital area. It is frequently found in women, with a mean of 50-80 years of age. It is a polymorphous entity, which can be confused with a large number of differential diagnoses, hence the importance of taking a biopsy in a timely manner in the event of an erythematous squamous itchy lesion that does not improve with conventional therapy. We present the case of a 65-year-old male with EMPD in the scrotal region.

KEYWORDS: extramammary Paget's disease, genitals, scrotum.

Introducción

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es una neoplasia cutánea rara que se localiza en áreas ricas en glándulas apocrinas. Afecta las axilas, los genitales o el periné, y con menor frecuencia los párpados, el conducto auditivo externo, la región umbilical, las ingles y los muslos. Se caracteriza por placas eritematoescamosas pruriginosas y dolorosas que evolucionan lentamente a una neoformación que simula una placa de eccema erosiva con o sin linfadenopatía regional. Debido a su evolución paulatina, tiene un retraso diagnóstico promedio de cuatro años, esto afecta directamente en su pronóstico y opciones terapéuticas.^{1,2}

Caso clínico

Paciente de 65 años, originario de Tlaxcala y residente del Estado de México, de ocupación empleado. Como an-

tecedentes personales patológicos de importancia, padece hiperplasia prostática benigna en tratamiento con finasterida y tamsulosina, así como prediabetes sin tratamiento. Acudió a consulta por una dermatosis localizada en el tronco, la cual afectaba la región genital en el escroto, con predominio izquierdo; constituida por eritema, escama blanquecina fina adherente, algunas escoriaciones y poca infiltración que confluían para formar una placa irregular de 10 × 9 cm de diámetro con bordes mal definidos (figura 1). Sin ganglios inguinales palpables. Durante el interrogatorio mencionó que 10 años antes comenzó con una "resequedad" en la zona escrotal, intensamente pruriginosa. Que no tuvo mejoría con la aplicación de antimicótico y esteroide tópico de alta potencia. Con diagnóstico presuntivo de dermatitis por contacto, se inició tratamiento con dermolimpiador suave, emolientes, reparador de la barrera cutánea, ciclo corto de esteroide de

CORRESPONDENCIA

Dra. Valeria Álvarez Rivero ■ valeria.alvarez.r@gmail.com ■ Teléfono: 33 3581 2166

Dr. José María Vértiz 464, Colonia Buenos Aires, C.P. 06780, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México



Figura 1. Placa eritematoescamosa, escoriada e infiltrada, irregular, con predominio en el escroto izquierdo.

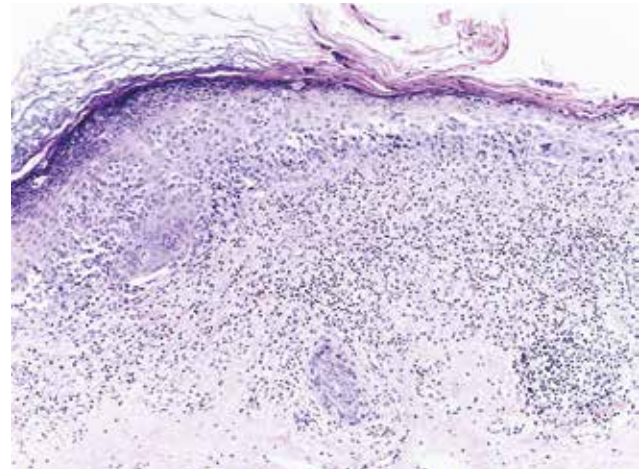


Figura 2. Células con núcleos grandes e hiper cromáticos, citoplasma claro dispuesto en nidos a lo largo de las capas profundas de la epidermis, las cuales se extienden al epitelio folicular.

baja potencia y posteriormente inhibidor de calcineurina; sin embargo, la sintomatología persistió y el tamaño de la lesión aumentó. El paciente refirió sensación ardorosa; además se observó liquenificación y huellas de rascado.

Se comenzó tratamiento con indometacina cápsulas, 50 mg cada ocho horas durante seis semanas y se programó toma de biopsia con el objetivo de descartar malignidad. Se hizo biopsia incisional la cual reportó epidermis con hiperqueratosis paraqueratósica y acantosis irregular moderada, en el espesor de la capa espinosa se observaron células con núcleos grandes e hiper cromáticos, así como citoplasma claro que en las capas profundas de la epidermis se disponían en nidos y se extendía al epitelio folicular. En la dermis superficial se observaron vasos dilatados y congestionados, también un infiltrado linfocítico moderado en banda (figura 2). Se realizó inmunohistoquímica que resultó positiva para CK7 (figura 3). Esto permitió hacer el diagnóstico de enfermedad de Paget extramamaria. El paciente fue enviado al Servicio de Dermatooncología, donde a su vez se le refirió al centro hospitalario de tercer nivel de atención correspondiente, para que recibiera tratamiento terapéutico integral.

Discusión

La enfermedad de Paget extramamaria se considera un adenocarcinoma intraepitelial primario de origen glandular; afecta los folículos pilosos y los conductos sudoríparos sobre todo de áreas apocrinas mediante la proliferación maligna de células epiteliales no queratinocíticas, conocidas como células de Paget. En su presentación clásica fue descrita por James Paget en 1874; el primer reporte de enfermedad extramamaria en el pene y el escroto lo hizo Crocker en 1889.^{3,4} Esta neoplasia predomina en mujeres

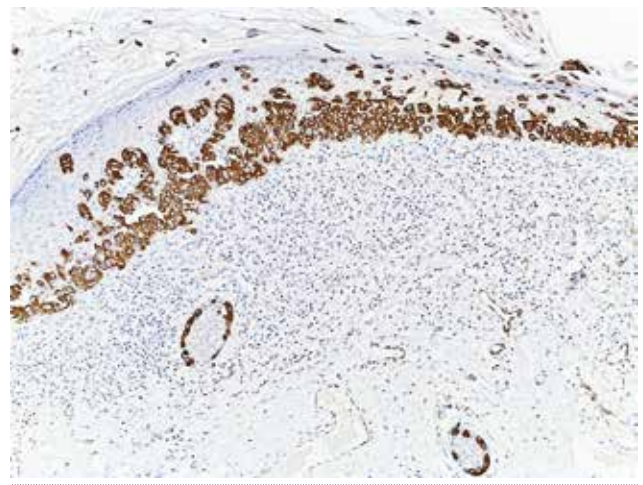


Figura 3. Inmunohistoquímica positiva para CK7.

caucásicas adultas mayores (50 a 80 años de edad), pero en la población asiática la proporción de afección entre hombres y mujeres es 1:1. Se desconoce su incidencia, sin embargo algunos autores la reportan en 0.1-2.4 pacientes por un millón persona-años; la presentación en los genitales masculinos corresponde a sólo 14% de los casos.^{5,6}

La patogénesis de la EPEM aún es controversial, como teorías de su desarrollo⁷ se postulan la sobreexpresión de la proteína P16 (vía independiente en el desarrollo del virus del papiloma humano), amplificación de la vía HER2/neu (confiere una biología más agresiva al tumor) y señalización de receptores de andrógenos (aumento en la inmunorreactividad). La asociación con una malignidad subyacente varía de 7 a 40%; los sitios más comunes en orden de frecuencia incluyen colon, recto y ano, genitales masculinos y femeninos, mamas, pulmón y bronquios.

Aunque prevalece en regiones apocrinas, se han reportado casos de EPEM ectópica en el tronco.⁸ Está constituida por eritema, escama, costras y liquenificación que confluyen en placas eczematosas bien definidas con prurito, ardor y/o dolor como síntomas acompañantes. La presencia de úlceras o hemorragias es un dato de enfermedad invasiva con mal pronóstico. La linfadenopatía regional puede ser de etiología reactiva o metastásica. Esta entidad suele imitar a múltiples enfermedades inflamatorias y tumorales de la piel, con diagnósticos diferenciales como tiña inguinal, dermatitis seborreica, psoriasis, dermatitis por contacto, liquen simple crónico, liquen plano, enfermedad de Bowen, linfoma cutáneo de células T, entre otros.^{9,10} Su diagnóstico es histológico, donde determinar si se trata de EPEM primaria (lesiones que inician su desarrollo como una neoplasia intraepitelial de la epidermis) o secundaria (lesiones similares a EPEM primaria pero que se desarrollan de células malignas o como una extensión de una neoplasia interna) resulta fundamental para el abordaje terapéutico.¹¹

Las células de Paget son células grandes atípicas con citoplasma abundante, claro y en ocasiones eosinofílico dispuestas en focos o solitarias positivas para tinciones de mucopolisacáridos neutros. Histológicamente se requiere de inmunohistoquímica para diferenciar entre EPEM primaria y secundaria, así como descartar la presencia de enfermedad de Bowen y melanoma; negativo para S100, HMB45 y P63; positivo en CK7, GCDFP-15, CAM 5.2 y EMA, por mencionar algunos marcadores. Se solicitan estudios de extensión como complemento diagnóstico para descartar neoplasias subyacentes.^{11,12}

Aunque la EPEM generalmente aparece como carcinoma *in situ*, en ocasiones se vuelve invasivo y fatal, sin

embargo aún no se establece un sistema de estadificación TNM para EPEM invasiva. En un estudio retrospectivo multicéntrico, O'Hara y colaboradores¹³ analizaron a 301 pacientes con EPEM invasivo. Los factores asociados a supervivencia fueron grosor tumoral, invasión linfovascular y metástasis; a partir de estos hallazgos se propuso el TNM y la clasificación por estadios para EPEM (tabla 1). No obstante, a menudo es difícil evaluar clínicamente el nivel exacto de invasión de EPEM sin la histopatología obtenida a través de la resección del tumor primario. Además, aunque son raros, se han notificado casos de EPEM microinvasiva con metástasis a ganglios linfáticos. No existe evidencia para demostrar que la biopsia de ganglio centinela influye en el pronóstico de estos pacientes, sin embargo, su realización proporciona información pronóstica potencial. Por lo tanto, y tomando en cuenta que es un procedimiento relativamente seguro, vale la pena considerarla simultáneamente con la resección del tumor primario en caso de sospechar invasión (incluida la microinvasión, como ulceración pequeña y placas ligeramente elevadas).¹¹

Durante mucho tiempo el tratamiento de primera línea para EPEM ha sido la escisión quirúrgica. Los procedimientos van desde cirugías extensas y agresivas, hasta la escisión local amplia conservadora. Independientemente del enfoque, se ha informado una alta tasa de recurrencia (30 a 60%), que probablemente se deba a márgenes clínicamente mal definidos, invasión microscópica de células tumorales y enfermedad multifocal. El examen patológico intraoperatorio de secciones congeladas a menudo se realiza para determinar el estado del margen, pero está limitado por el procesamiento vertical, que permite el análisis de 0.1% del margen. El enfoque quirúrgico es-

Tabla 1. Clasificación por estadios para enfermedad de Paget extramamaria

	0	1	2
T	Tumor <i>in situ</i>	Espesor del tumor < 4 mm sin invasión linfovascular	Espesor del tumor > 4 mm o invasión vascular
N	Sin metástasis linfonodular	Una metástasis linfonodular	Dos o más metástasis linfonodular
M	Sin metástasis a distancia ni linfonodular más allá de los nódulos linfáticos locorre-gionales	Metástasis a distancia a órgano blanco o metástasis linfonodular mas allá de los nódulos linfáticos regionales	(-)
ESTADIO	T	N	M
I	1	0	0
II	2		
IIIa	Cualquiera	1	
IIIb		2	
IV		Cualquiera	1

tándar con frecuencia da como resultado una gran pérdida de tejido que requiere una reconstrucción extensa, lo que puede conllevar una morbilidad y una deformidad significativas.

Entre las técnicas más empleadas se encuentran la escisión local amplia o cirugía micrográfica de Mohs (MMS). La definición de escisión local amplia no se encuentra puntualizada en la literatura; no existe un tamaño de márgenes estandarizado. Algunos datos sugieren que un margen de 1 cm es suficiente para lesiones con márgenes clínicamente definidos, mientras que otros autores recomiendan extender los márgenes de seguridad de 3 a 5 cm más allá de la circunferencia total del tumor. A pesar de un margen amplio, esta técnica se relaciona con disminución en las recurrencias. La MMS surgió como opción terapéutica para EPEM al proporcionar una evaluación transquirúrgica del tejido en estudio, retirando solamente el tejido afectado y promoviendo una menor frecuencia de recurrencia. En caso de que la cirugía esté contraindicada, las alternativas no quirúrgicas son fototerapia, radioterapia, medicamentos tópicos (5-fluorouracilo, bleomicina, imiquimod) o la combinación de éstos. Las metástasis en EPEM son infrecuentes, sin embargo, si están presentes, hasta ahora no se cuenta con una terapia estandarizada, algunos autores mencionan el uso de quimioterapia sisté-

mica con poca respuesta favorable. En la figura 4 se presenta un algoritmo de abordaje terapéutico.¹⁴

La recurrencia de la enfermedad sigue siendo una preocupación independientemente del método de tratamiento, ya que la EPEM puede mostrar actividad tumoral hasta 15 años después del diagnóstico inicial. En consecuencia, se recomienda la vigilancia a largo plazo para monitorear recurrencia local, desarrollo de malignidad interna, linfadenopatía regional y metástasis a distancia, además de un examen físico completo; los niveles séricos de marcadores tumorales proporcionan una forma de identificar evolución de la enfermedad, así como una manera de evaluar la eficacia del tratamiento. El CEA es un marcador tumoral conocido para muchos adenocarcinomas, como el cáncer de colon. Como la EPEM presenta similitudes con los adenocarcinomas, se ha investigado la utilidad de los niveles séricos de CEA en casos de EPEM metastásica. Si bien los niveles no parecen servir como marcador de EPEM limitada a la piel, los niveles de CEA podrían ser un indicador importante de metástasis sistémica o respuesta al tratamiento.¹⁵

Conclusiones

La enfermedad de Paget extramamaria es una entidad rara y compleja de fisiopatología aún por dilucidar. La

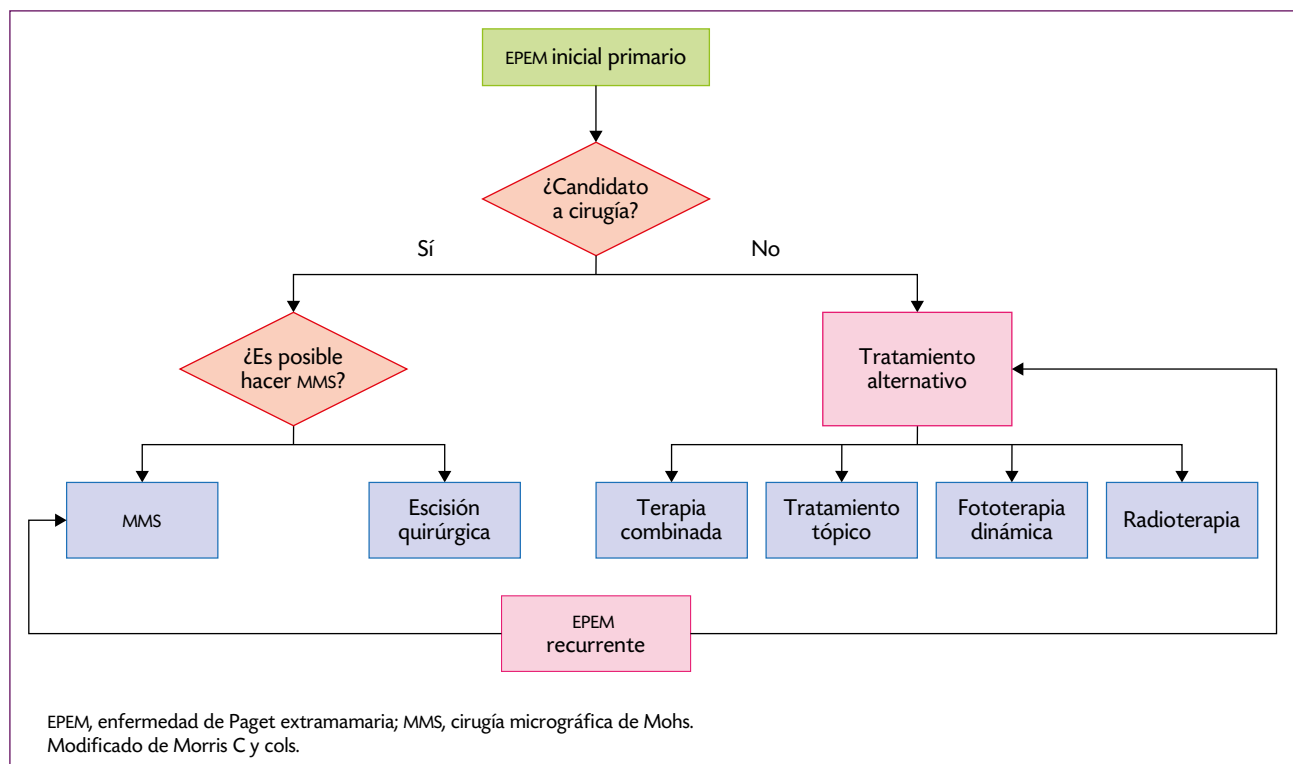


Figura 4. Algoritmo para el tratamiento de la enfermedad de Paget extramamaria primaria, inicial y recurrente.

inespecificidad de la presentación inicial suele retrasar su diagnóstico, por lo que se recomienda realizar biopsia incisional en aquellos pacientes con eccema escrotal pruriginoso de larga evolución sin respuesta a tratamiento tópico inicial. El diagnóstico definitivo es histológico apoyado de marcadores inmunohistoquímicos. Su abordaje incluye evaluación de cadenas ganglionares, así como búsqueda de neoplasias asociadas. Hasta ahora no existe un sistema de estadificación válido; su conducta terapéutica se basa en reportes de casos y un enfoque multidisciplinario. La EPEM primaria cuenta con buen pronóstico; su recidiva será acorde con los márgenes libres posteriores a su resección.

BIBLIOGRAFÍA

- Morris CR y Hurst EA, Extramammary Paget disease: a review of the literature, part I: history, epidemiology, pathogenesis, presentation, histopathology, and diagnostic work-up, *Dermatol Surg* 2020; 46(2):151-8. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002064.
- Zhang N, Gong K, Zhang X, Yang Y y Na Y, Extramammary Paget's disease of scrotum: report of 25 cases and literature review, *Urol Oncol* 2010; 28(1):28-33. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.07.002.
- Dauendorffer JN, Herms F, Baroudjian B y Basset-Seguín B, Penoscrotal Paget's disease, *Ann Dermatol Venereol* 2021; 148(2):71-6. DOI: 10.1016/j.jannder.2020.08.051.
- Claire KS, Hoover A, Ashack K y Khachemoune A, Extramammary Paget disease, *Dermatol Online J* 2019; 25(4):13030/qt7qg8g292.
- Asel M y LeBoeuf N, Extramammary Paget's disease, *Hematol Oncol Clin* 2019; 33:73-85. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.003.
- Cosgarea I, Zareba A y Hillen U, Extramammärer morbus Paget, *Hautarzt* 2019; 70:670-6. DOI: 10.1007/s00105-019-4459-8.
- Adashek JJ, Leonard A, Nealon SW, Krishnan A *et al*, Extramammary Paget's disease: what do we know and how do we treat?, *Can J Urol* 2019; 26(6):10012-10022. PMID: 31860417.
- Tsutsui K, Namikawa K, Mori T, Jinnai S, Nakama K, Ogata D *et al*, Case of multiple ectopic extramammary Paget's disease of the trunk, *J Dermatol* 2020; 47(9):e329-31. DOI: 10.1111/1346-8138.15491.
- Merritt BG, Degeys CA y Brodland DG, Extramammary Paget disease, *Dermatol Clin* 2019; 37:261-7. DOI: 10.1016/j.det.2019.02.002.
- Kim EY, Nadimi AE, Bruno JR y Hendi A, Bilateral contiguous scrotal extramammary Paget's disease treated with Mohs micrographic surgery and CK7 immunohistochemical staining, *J Drugs Dermatol* 2021; 20(5):565-6. DOI: 10.36849/JDD.5512.
- Ishizuki S y Nakamura Y, Extramammary Paget's disease: diagnosis, pathogenesis, and treatment with focus on recent development, *Curr Oncol* 2021; 28:2969-86. DOI: 10.3390/curroncol28040260.
- Thompson HM y Kim JK, Perianal Paget's disease, *Dis Colon Rectum* 2021; 64(5):511-5. DOI:10.1097/DCT.0000000000002000.
- O'Hara K, Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, Kadono T, Murata Y *et al*, A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors, *J Dermatol Sci* 2016; 83(3):234-9. DOI: 10.1016/j.jjdermsci.2016.06.004.
- Morris CR y Hurst EA, Extramammary Paget's disease: a review of the literature, part II: treatment and prognosis, *Dermatol Surg* 2020; 46(3):305-11. DOI:10.1097/DSS.0000000000002240.
- Simonds RM, Segal RJ y Sharma A, Extramammary Paget's disease: a review of the literature, *Int J Dermatol* 2019; 58(8):871-9. DOI:10.1111/ijd.14328.