

Caso clínico

Enfermedad de Paget extramamaria. Comunicación de un caso y revisión del tema

Blanca María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón,* Francisco García Rodríguez,**
Alejandro Corona Padilla,*** Lourdes Espinosa Alonzo-Romero ****

RESUMEN

La enfermedad de Paget es un adenocarcinoma de las glándulas sudoríparas apocrinas poco frecuente, que afecta, principalmente, a las mujeres de entre 50 y 80 años de edad. En este artículo se muestra el caso de una mujer de 64 años de edad con enfermedad de Paget extramamaria. Fue tratada con resección quirúrgica amplia y tuvo una buena evolución postquirúrgica.

Palabras clave: Enfermedad de Paget extramamaria, adenocarcinoma, resección quirúrgica.

ABSTRACT

Extramammary Paget's disease is defined as an adenocarcinoma of sweat apocrine glands; it is an uncommon disease that mainly affects women between 50 and 80 years of age. In this article we show the case of a 64 year old female patient with perineal chronic dermatosis who was diagnosed as extramammary Paget's disease. She was treated with wide surgical resection, with good postsurgical evolution.

Key words: Extramammary Paget's disease, adenocarcinoma, surgical resection.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es una neoplasia intraepitelial poco común, que se presenta clínicamente en forma de placas eccematosas, eritema-tointiltradas, que aparecen en localizaciones cutáneas ricas en glándulas sudoríparas apocrinas, como es la vulva, seguida en orden de frecuencia por el periné, escroto, la región perianal y la axila.

En 1847, Sir James Paget describió la enfermedad por primera vez al observar a 15 mujeres con un pa-

decimiento cutáneo crónico del pezón y de la areola, las cuales posteriormente desarrollaron cáncer de mama. Crocker, en 1889, fue el primero en describir esta enfermedad fuera de la mama. Sin embargo, fue hasta 1901 que Dubreuilh realizó la primera descripción anatomopatológica.

En los años siguientes se publicaron diversos casos de la EPEM con localización en el escroto, el pene, el perineo, la vulva y la región axilar. Las lesiones cutáneas son similares a las que aparecen a nivel mamario. Los casos con lesiones en las mucosas son más erosivas y exudativas.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

Esta patología es más frecuente en la mujer, en una proporción de 2.4:1, se manifiesta frecuentemente entre los 50 y 60 años y sólo un 10% tiene menos de 50 años. Suele afectar sujetos de raza blanca (en más del 95% de los casos), es una enfermedad infrecuente, aunque no excepcional y de la que existen menos de 400 casos publicados en la literatura internacional.

* Jefa del Servicio de Dermatosis Reaccionales. Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», SSDF.

** Médico Cirujano Oncólogo del Hospital Español.

*** Médico Cirujano Plástico y Reconstructivo del Hospital Español.

**** Residente del segundo año de Dermatología. Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», SSDF.

A diferencia de la enfermedad de Paget mamaria, la extramamaria se relaciona con cáncer anexial subyacente en 24 a 33% de los casos y con cáncer visceral a distancia en 12 a 15%.

Los carcinomas anexiales afectan principalmente a las glándulas sudoríparas apocrinas (adenocarcinomas de los anexos) y, excepcionalmente, a las glándulas de Bartholin en el caso de localización vulvar.

Entre los diversos tipos de cáncer visceral asociado se encuentran, en orden de frecuencia, los de mama, vejiga y cuello uterino; sin embargo, los de recto, colon, próstata, ovarios, uretra, vagina, endometrio y riñón se han descrito como neoplasias subyacentes.

ETIOPATOGENIA

Se han propuesto dos hipótesis; la menos viable considera a la EPEM como una metástasis epidérmica de algún carcinoma subyacente. La segunda teoría señala que durante el proceso embriológico de diferenciación es cuando las células de Paget se desarrollan a partir de las células epidérmicas indiferenciadas de la capa basal del estrato germinativo, las cuales se transforman, al final, en células glandulares malignas.

La positividad frente al antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno epitelial apocrino (AEA), antígeno de membrana de los glóbulos blancos de la leche (HMFG), antígeno de membrana epitelial (EMA) y citoqueratinas de bajo peso molecular (KA4, PKK1, RGE53, entre otras) confirman su carácter glandular.

En un estudio reciente se encontró que 32% de los pacientes con compromiso invasivo y 35% de los casos *in situ* presentaron neoplasias asociadas; además, la supervivencia global a cinco años fue del 72%. El diagnóstico de EPEM obliga a la búsqueda de neoplasias subyacentes, según la localización del tumor. Entre los estudios a considerar en los casos de presentación anogenital se deben incluir la citología cervicovaginal, la cistoscopia, la rectosigmoidoscopia, la escanografía o la ecografía abdominal y la determinación de marcadores tumorales séricos.

CUADRO CLÍNICO

Las lesiones cutáneas se manifiestan como placas eritematoescamosas, ovaladas o circulares, de bordes irregulares, de aspecto geográfico y bien delimitadas; la superficie suele ser rugosa y con erosiones, costras, excoriaciones o liquenificación. Con menor frecuencia se observa una mancha hipocrómica o gris. El comienzo es insidioso, con evolución de meses o de

años, puede ser asintomático o producir prurito. En los casos publicados, el tamaño de la lesión varía de 1.5 a 60 cm²; cuando se afectan las mucosas, la lesión es muy roja, con aspecto brillante, edematosa, exudativa y a veces recubierta de zonas blanquecinas. Ya sea a nivel cutáneo o en las mucosas, las lesiones pueden ser de gran espesor; en otros casos suelen infiltrar y ulcerar el tejido adyacente, lo que indica afectación dérmica y en tales casos suele haber metástasis hacia los ganglios regionales.

Cuando se localiza en los genitales masculinos afecta sobre todo al escroto y al pene, excepcionalmente al glande. A nivel perianal, las lesiones inician alrededor del ano y se extienden al perineo, a los órganos genitales, al pliegue interglúteo y a los glúteos. La morfología es similar a la observada en mujeres; puede haber un aspecto papilomatoso, con fisuras exudativas y vegetaciones.^{2,3}

DIAGNÓSTICO

Puede sospecharse clínicamente, pero el estudio histopatológico es el que establece el diagnóstico definitivo. Debe realizarse una biopsia de cualquier lesión cutánea crónica, de aspecto eccematoso, que no mejore con los tratamientos convencionales. Desde el punto de vista histopatológico se observa hiperqueratosis, paraqueratosis, hiperplasia epidérmica con infiltración difusa de la epidermis y células que le dan el nombre a esta enfermedad: las células de Paget. Éstas son redondas, bien delimitadas, con abundante citoplasma de color pálido y núcleos grandes pleomórficos; algunas tienen núcleos excéntricos con apariencia de anillo de sello y generalmente hay mitosis. Las células tumorales contienen grandes cantidades de mucina, las cuales pueden observarse mediante la tinción positiva con mucicarmín, azul alciano a pH 2.5, hierro coloidal de Hale y la tinción de PAS. La inmunohistoquímica confirma el origen glandular con positividad para CK-7, CEA y EMA y negatividad para S-100. Cuando existe positividad, además, para CK20, debe sospecharse un carcinoma subyacente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de vista clínico se debe hacer un diagnóstico diferencial con liquen simple crónico, con liquen escleroso y atrófico, liquen plano, psoriasis invertida, intertrigo, eritroplasia de Queyrat, enfermedad de Bowen y melanoma amelanico con diseminación superficial.²⁻⁴

TRATAMIENTO

La infiltración subcutánea por EPEM suele ser de mucho mayor tamaño que lo que clínicamente se aprecia. El tratamiento de primera línea es la resección quirúrgica amplia. La escisión quirúrgica se debe controlar histológicamente y el pronóstico es mejor si la lesión se encuentra en estadios tempranos. Cuando las células de Paget alcanzan la dermis y se pueden palpar los ganglios linfáticos regionales, se debe realizar un rastreo de ganglio centinela o una disección ganglionar, con lo que se puede mejorar el pronóstico.^{4,5}

En caso de que el tratamiento quirúrgico no sea viable, ya sea por la extensión de la lesión o por cualquier otro motivo, la radioterapia es el tratamiento más apropiado. En el caso de enfermedad de Paget en estadio metastático no vinculado con otro cáncer, se propone la quimioterapia combinada de 5-fluorouracilo y mitomicina C, y en ciertos casos, radioterapia.

Si no se detecta el tumor subyacente ni los ganglios linfáticos afectados, el pronóstico tras la extirpación quirúrgica es bueno, pues tiene una supervivencia superior al 90% a los cinco años.⁵⁻⁸

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino de 64 años de edad, sin antecedentes patológicos relevantes para el padecimiento actual, quien presenta dermatosis de seis meses de evolución localizada en el tronco y que afecta la región perineal en toda su superficie, constituida por una placa eritematosa, rodeada por un halo blanquecino, nacarado, infiltrado y de aspecto atrófico. Su evolución crónica es asintomática (**Figura 1**). En la exploración general no se encuentran ganglios palpables. Se le realiza una biopsia incisional en donde se observa la epidermis con acantosis irregular y presencia de nidos a nivel del estrato basal; además, la dermis tiene una reacción inflamatoria moderada (**Figura 2**). A mayor aumento se observa la presencia de nidos de células con citoplasma abundante que muestran núcleos vesiculares con nucléolo pequeño y ligeramente prominente (**Figura 3**). Los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para los marcadores Pan K (**Figura 4**) y Cam 5.2 (**Figura 5**).

Dados los hallazgos anteriores, se realizaron los siguientes estudios de extensión: tomografía helicoidal de cabeza, tórax y abdomen donde únicamente se observaron datos sugestivos de enfermedad diverticular. La biometría hemática y el examen general de orina estuvieron dentro de los parámetros normales;

la química sanguínea de 24 elementos con hipercolesterolemia 300 mg/dL y el resto de los valores dentro de los límites normales. Se realizó también una mastografía, la cual muestra cambios compatibles con mastopatía fibroquística benigna; citología vaginal con cambios inflamatorios inespecíficos, colonoscopia con enfermedad diverticular y sin evidencia de neoplasia a este nivel.

Con el diagnóstico anterior, se decide hacer una resección quirúrgica de la lesión bajo anestesia general;



Figura 1.

Placa eritematosa con halo nacarado.

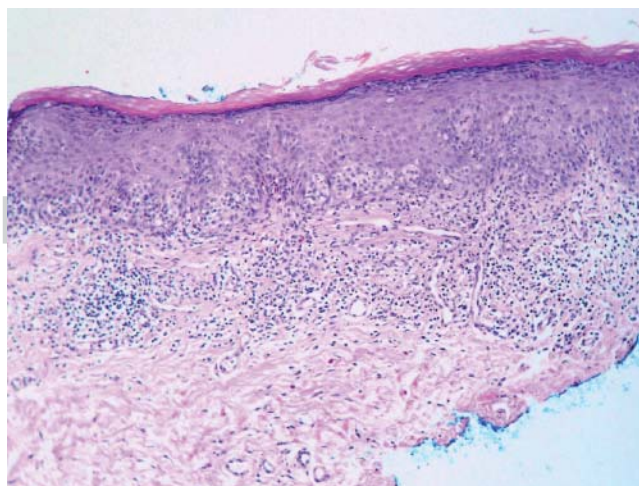


Figura 2. Tinción (H&E 10X). Reacción inflamatoria moderada.

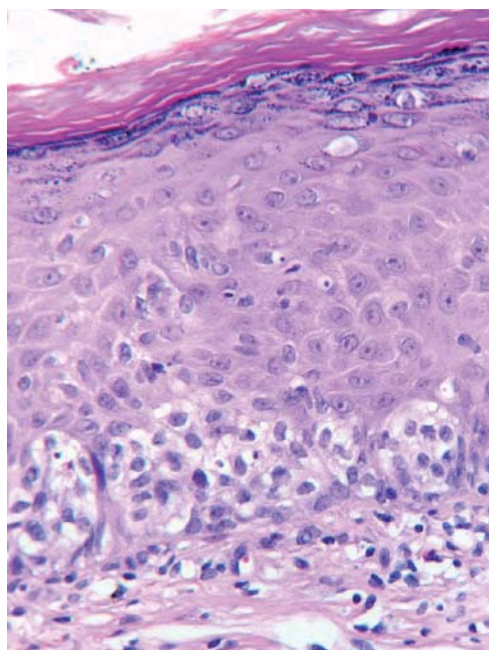


Figura 3.

Tinción (H&E 100X). Nidos de células de Paget.

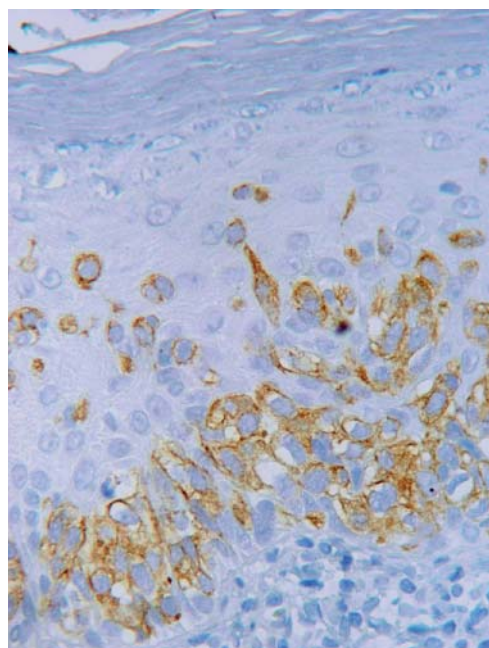


Figura 4.

Inmunohistoquímica. Pan CKS positivo.

durante el transoperatorio se reportan bordes y lechos libres de lesión (**Figuras 6 y 7**). La paciente cursa con buena evolución clínica en el postoperatorio inmediato y un mes después se encuentra asintomática, sin evidencia de lesión cutánea y con buena cicatrización del sitio quirúrgico (**Figura 8**).

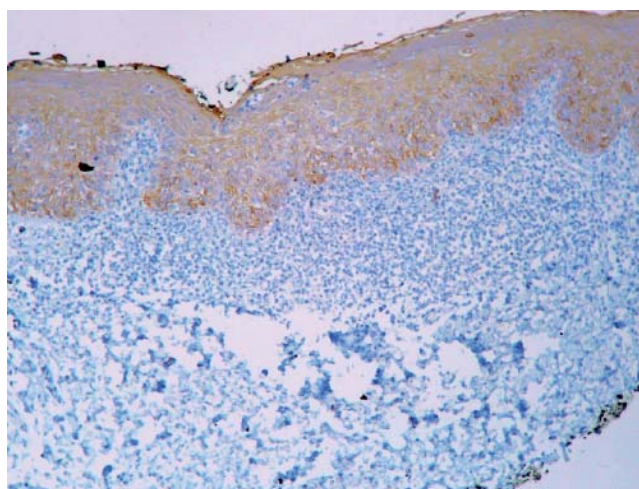


Figura 5. Inmunohistoquímica. Cam 5.2 positivo.

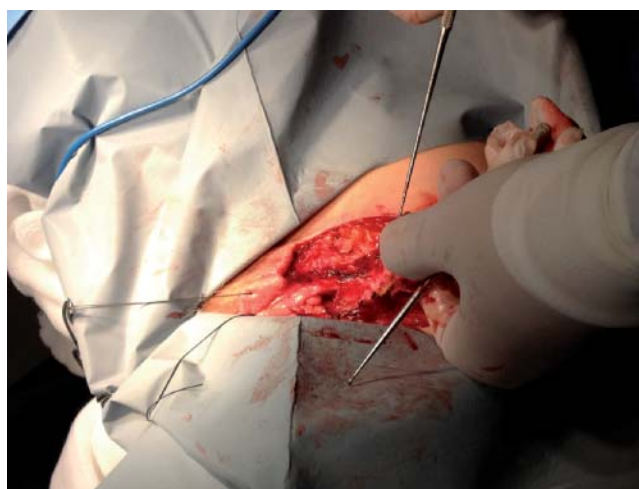


Figura 6. Procedimiento quirúrgico.

COMENTARIO

El diagnóstico temprano de la EPEM ofrece la posibilidad de un tratamiento exitoso y con un buen pronóstico de supervivencia. El primer paso es pensar en esta posibilidad diagnóstica desde el punto de vista clínico, por lo que es indispensable corroborarlo con un estudio histopatológico, donde la experiencia y habilidad del patólogo son determinantes. Es obligado que oncólogos experimentados determinen la mejor conducta a seguir, individualizando cada caso.^{7,8}

Finalmente, se debe insistir en descartar la EPEM ante toda lesión vulvar eritematoescamosa, pruriginosa o no, con erosiones o sin ellas y sin respuesta al tratamiento



Figura 7. Postoperatorio inmediato.



Figura 8. Postoperatorio tardío (cuatro meses).

tópico en un término de seis semanas para el mejor pronóstico de cada caso.⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. González GM, Novales SCJ, Navarrete FG. Enfermedad de Paget extramamaria, frecuencia en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. *Dermatología Rev Mex.* 2007; 51(3): 89-95.
2. Navarrete FG, López CL, Alonzo RPL, González GM, Martínez MJA. Enfermedad de Paget extramamaria. Breve revisión y comunicación de dos casos. *Dermatol Rev Mex.* 2009; 53(1): 34-39.
3. Sánchez-SJM et al. Enfermedad de Paget extramamaria. *Semergen.* 2011. doi:10.1016/j.semerg.2011.05.006
4. Delport ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol.* 2013; 54(1): 9-21.
5. Tanaka VD, Sanches JA, Torezan L, Niwa AB, Festa Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64: 599-606.
6. Chan JY, Li GK, Chung JH, Chow VL. Extramammary Paget's Disease: 20 Years of Experience in Chinese Population. *Int J Surg Oncol.* www.doi10.1155/2012/416418.
7. Ariza AS, Rueda X, González S. Enfermedad de Paget extramamaria múltiple. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008; 16: 165-167.
8. Torre AC, Subizar D, González Ramos MC, Enz PA et al. ¿Eccema vulvar crónico? *Rev. Hosp. Italiano de Buenos Aires.* 2008; 2: 93-94.

Correspondencia:

Dra. Blanca María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
Dr. Vértiz Núm. 464, esquina Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Deleg. Cuauhtémoc,
06780, México, D.F.
Tel: 5519 6351
E-mail: alonzo_lourdes@hotmail.com