

Enfermedad de Paget mamaria: comunicación de un caso y revisión de la literatura

Marcia Káram-Orantes,^a Patricia Pichardo-Velázquez,^a Verónica Fonte-Avalos,^a
Sonia Toussaint-Caire,^a Carlos Ortiz-Hidalgo^b y Elisa Vega-Memije^{a*}

^aDepartamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, D. F.

^bDepartamento de Anatomía Patológica, Hospital ABC, México, D. F., México

Recibido en su versión modificada: 6 de enero de 2006

Aceptado: 13 de enero de 2006

RESUMEN

La enfermedad de Paget mamaria (EP) es una manifestación superficial de enfermedad maligna de la mama. Suele presentarse entre 1 y 3% de todos los cánceres de mama y afecta principalmente mujeres entre los 50 y 60 años de edad. La forma clínica clásica se manifiesta con una placa infiltrada unilateral con eritema, escamas y en etapas avanzadas secreción del pezón o retracción del mismo.

Presentamos el caso de una paciente de 51 años quien presentó dermatosis localizada a pezón izquierdo constituida por una placa eritemato-escamosa con costras hemáticas, de ocho meses de evolución, con prurito leve. Se le realizó biopsia y se diagnosticó enfermedad de Paget con carcinoma intraductal.

Palabras clave:

Enfermedad de Paget mamaria, células de Paget, carcinoma intraductal mamario

SUMMARY

Paget's disease of the nipple is a superficial manifestation of an underlying breast malignancy. It has been reported in 1-3% of all breast carcinomas. The peak incidence is between 50 and 60 years. Its clinical presentation includes an unilateral, erythematous, slightly infiltrated scaly plaque and nipple retraction. Sero-sanguineous discharge may be observed. We here report a 51 year old woman who had an eight month history of an erythematous-squamous plaque with hematic scabs in the left nipple, with mild pruritus. A biopsy was taken and the diagnosis confirmed Paget's disease and intraductal breast carcinoma.

Key words:

Mammary Paget's disease, Paget's cells, intraductal breast carcinoma

La enfermedad de Paget (EP) fue descrita en 1874 por Sir James Paget. Es una manifestación superficial de enfermedad maligna de la mama.¹ Se presenta entre 1 y 3% de todos los cánceres de mama² y afecta principalmente mujeres entre los 50 y los 60 años de edad con una media de 56 años.

La presentación durante las primeras décadas de la vida es muy rara. Un tercio de las mujeres afectadas son premenopáusicas³ y se ha comunicado mayor incidencia en mujeres nulíparas.⁴ Cuando se presenta en hombres tiene por lo general peor pronóstico que en las mujeres.^{5,6}

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.^{5,7}

- II. Teoría de transformación *in situ*: postula que las células de Paget son queratinocitos que se transforman, considerándose como carcinoma *in situ* independiente.^{5,8}

Hoy en día la teoría más aceptada es la primera e incluso se sabe que existe un factor que produce la movilización de las células de los conductos glandulares hacia la epidermis. Este factor llamado heregulin- α se produce por los queratinocitos epidérmicos normales, en donde las células de Paget expresan el receptor al factor heregulin (HER2/NEU) para unirse a los queratinocitos y de esta forma migrar e infiltrarse a la epidermis.⁹

Clásicamente la EP se presenta unilateralmente como una placa eritematoescamosa, con ligera infiltración y bordes bien definidos que afectan el área del pezón y se extiende hacia la areola con o sin exudado. En etapas más avanzadas la piel de la mama puede verse afectada y ulcerarse, incluso

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. María Elisa Vega Memije, Departamento de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, Delegación Tlalpan, México, D.F. C. P. 14000. Teléfono y Fax 56657691. Correo electrónico: dra_elisa_vega@yahoo.com.mx.

se observa secreción serosa o sanguinolenta a la presión del pezón así como retracción del mismo.

El 25% de los casos cursa con prurito, dolor y ardor¹⁰ y hasta 50% presentan masa palpable a la exploración.¹¹ Casi la totalidad de pacientes con EP cursan con enfermedad mamaria maligna, pero existen excepciones.¹²⁻¹⁴

Caso clínico

El caso correspondió a una mujer de 51 años de edad originaria de Veracruz y residente del Distrito Federal que acudió con dermatosis localizada a tronco afectando la mama izquierda y el pezón, constituida por eritema, erosiones, costras hemáticas, escama fina y exudado, formando una sola placa (Figura 1). Presentaba ocho meses de evolución y como síntomas agregados manifestaba prurito y ardor. Utilizó remedios caseros y automedicación como neomicina sin mostrar mejoría. Tenía mastografía de seis meses de antigüedad sin alteraciones.



Figura 1. Imagen de la presentación clínica: eritema, erosiones, escama fina, exudado y costras hemáticas formando una sola placa

El caso fue revisado por el Servicio de Ginecología del hospital en donde a la exploración mamaria bilateral no se encontraron masas tumorales y en la citología cutánea no se observaron células de Paget. La mastografía bilateral mostró: estroma mamario denso, asimétrico, de mayor densidad en mama izquierda, sin nódulos, calcificaciones ni engrosamiento de la piel. La biopsia de la lesión mostró células intraepidérmicas ovoides grandes con citoplasma abundante y pálido, con núcleos hipercromáticos y nucléolos aparentes (células de Paget) (Figura 2).

El análisis inmunohistoquímico de citoqueratinas de bajo peso molecular, oncogen c-erb B-2, antígeno epitelial de membrana y el antígeno carcinoembrionario resultaron positivos. (Figuras 3 y 4). Vimentina y S-100 fueron negativos. Con estos resultados se realizó el diagnóstico de EP mamaria con carcinoma intraductal *in situ*. Fue enviada al Instituto Nacional de Cancerología donde se le practicó nuevamente mastografía

bilateral que resultó negativa para cáncer, ultrasonido mamario normal, ultrasonografía hepática sin actividad tumoral y centellografía ósea que no mostró evidencia de reacción osteogénica.

Se realizó mastectomía total y el estudio histopatológico reveló EP del pezón con lecho y bordes libres, así como disección de ganglios axilares sin presencia de metástasis.

La evaluación de la paciente un año después de la cirugía no ha revelado complicaciones ni recidivas de la enfermedad.

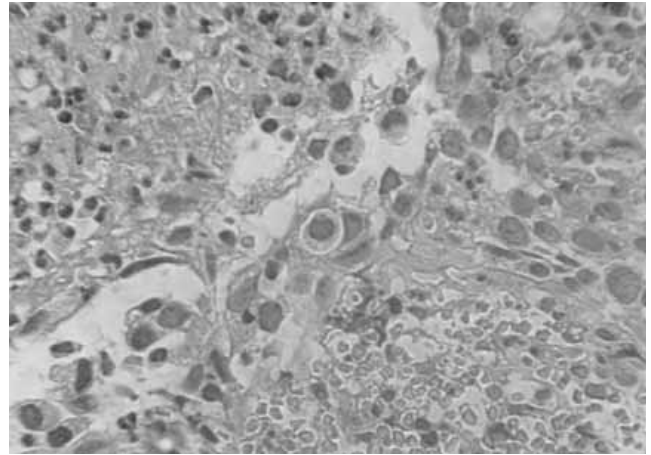


Figura 2. H/E 40X. Corte histopatológico mostrando células de Paget

Discusión

La EP es una manifestación de patología mamaria. Tiene mayor prevalencia en mujeres entre los 50 y los 60 años de edad. El diagnóstico diferencial de la EP es múltiple: eccema, 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.¹

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 nucléolos aparentes.^{10,15,16} Las células pueden estar aisladas o formando nidos entre las células epidérmicas y con frecuencia presentan mitosis. Característicamente presentan mucina (tinción con PAS o azul alciano). 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 2.¹⁷ Aunque las células de Paget pueden expresar también otros marcadores como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno de membrana epitelial (EMA), sin embargo, éstos son menos específicos.

Existen diferentes variantes histológicas de las células de Paget las de tipo adenocarcinomatoso, fusiforme, anaplásico, acantolítico y pigmentario.

El diagnóstico diferencial debe realizarse histológicamente con eccema, adenoma ductal del pezón y melanoma maligno.^{18,19}

Además de la biopsia existen otros estudios diagnósticos que pueden realizarse:

- I. Citología: este es un método diagnóstico no invasivo, rápido y confiable.²⁰
- II. Estudios de imagen: en una radiografía mamaria puede observarse microcalcificaciones subareolares, cambios arquitecturales y engrosamiento del pezón y areola que ayuda a localizar un carcinoma no palpable.

De los pacientes con biopsia positiva para enfermedad de Paget, 50 a 70% presentan cambios en la mamografía.¹⁹

La enfermedad de Paget se acompaña con mayor frecuencia de carcinoma intraductal *in situ* o invasivo y presenta cuatro estadios:

Estadio 0: afectación epidérmica sin presentar carcinoma ductal *in situ* (muy raro).

Estadio 1: asociado con carcinoma justo por debajo del pezón *in situ* (frecuente).

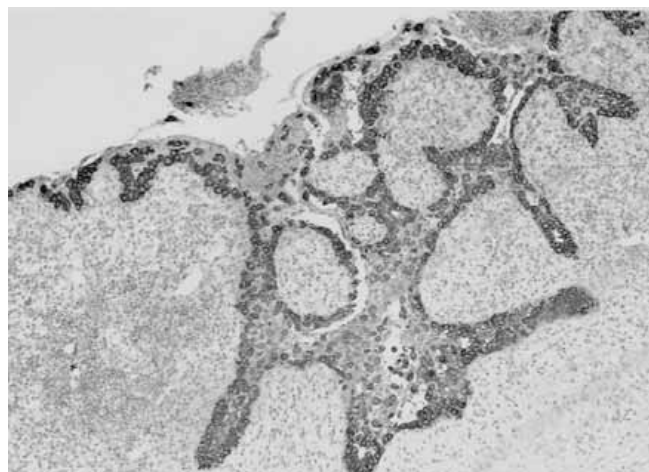


Figura 3. 40X. Inmunohistoquímica para oncogen c-erb B-2 mostrando positividad para las células de Paget

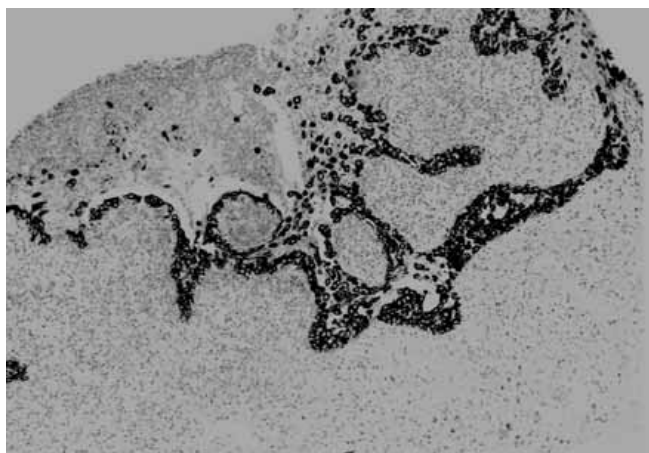


Figura 4. 40X. Inmunohistoquímica para citoqueratinas de bajo peso molecular mostrando positividad para las células de Paget

Estadio 2: asociado a carcinoma intraductal extensivo (muy frecuente).

Estadio 3: asociado a carcinoma ductal invasivo (relativamente frecuente).

De los pacientes que presentan EP, 40 a 50% tienen un estadio 1-2 (como el caso que se presenta), sin masa tumoral palpable. Si existe una masa se debe pensar en un carcinoma invasor, 60% de estos pacientes presentan adenomegalias axilares.^{10,13,15,21-23}

Para el tratamiento de la EP se utilizan varias conductas terapéuticas:

1. Escisión del complejo areola-pezón para pacientes con masa no palpable. Este procedimiento tiene alta recurrencia, en un estudio realizado por Dixon y cols., demostraron que en 10 pacientes 4 tuvieron recurrencia con metástasis a ganglios.²⁴
2. Radiación sin resección: para el caso de pacientes sin masa palpable y con mamografía negativa. Al radiar la mama y la región axilar se informa una cura en 81% de los pacientes estudiados por 8 años.²⁵
3. Mastectomía total + radiación. En este caso, 19% de las mastectomías en pacientes con masa no palpable mostró carcinoma y en tanto que éste se encontró en el 90% de pacientes con masa palpable. En la resección ganglionar se encontró metástasis de 0-8% en pacientes en los que no era palpable y en el 50-60% en los que sí era.

El pronóstico de la enfermedad depende del estadio en el que se encuentre, teniendo mayor supervivencia aquéllos sin masa tumoral palpable. El 30% de los casos sin tumor desarrollan carcinoma intraductal tardíamente y 20% presentan 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 supervivencia a 10 años de 33%.¹⁹ En el presente caso, la paciente presentó la enfermedad en el margen de edad esperada y no existían otros factores de riesgo como nuliparidad o premenopausia. Presentó un estadio 2 que es de los más frecuentes y con mejor pronóstico al no contar con masa tumoral palpable. No recibió radioterapia posquirúrgica, se realizaron marcadores para receptores de estrógenos y progestágenos los cuales fueron negativos y debido a que la enfermedad estaba confinada al complejo areola-pezón con márgenes, lecho y ganglios libres, se decidió mantenerla en observación sin presentar hasta el momento complicaciones.

En conclusión, es importante descartar la EP en casos que presenten placas eccematosas resistentes al tratamiento sobre todo si es unilateral, ya que su diagnóstico temprano puede mejorar la supervivencia de los pacientes.

Referencias

1. Whitaker-Worth L, Carlone V, Susser S, Phelan N, Grant-Kels M. 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 PSJ, Goedhals L. Paget's disease of the breast. S Afr Med J 1988. p. 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, Khana N, Khana S.** Paget's disease of the male breast: A clinicopathologic study and a collective review. *J Surg Oncol* 1983;22:151.
6. **Serour F, Birkenfeld S.** 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.** Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(8):622-8.
10. **Ascensao AC, Marques MSJ, Capitao-Mor.** Paget's disease of the breast. *S Afr Med J* 1988;73:95.
11. **Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS.** Paget's disease of the nipple: Radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1993;189:89.
12. **Kollmorgen D, Varansi J, Edge S, Carson W.** Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998;187:171-177.
13. **Jones RE.** Mammary Paget's disease without underlying carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1985;7:361-365.
14. **Yim J, Wick M, Philpott G, Morton J, Doherty G.** Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997;4:287-292.
15. **Cheatle GL.** 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;23:212-219.
18. **Faek R, Ricci A, Deckers P.** Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surgical Clinics of North America* 1996;76:365-381.
19. **Osteen R.** Paget's disease of the nipple. *Breast Disease*. 1991:797-803.
20. **Lucarotti ME, Dunn JM, Webb AJ.** Scrape cytology in the diagnosis of Paget's disease of the breast. *Cytopathology* 1994;5:301-305.
21. **Ashikari R, Park K, Huvos AG.** Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970;26:680.
22. **Chaudary MA, Mills RR, Lane B.** 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.** Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991;78:722.
25. **Fourquet A, Campana F, Vielh P.** Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: Conservative management with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:146.