

## GINECOLOGÍA

ENFERMEDAD DE PAGET  
DE LA VULVA

Rebeca Bedoya Serrano\*

**SUMMARY**

**Paget's disease of the vulva is a group of malignant neoplasm of epithelial tumors representing less than 1% of all vulvar malignancies. It is more common in Caucasian women, with the highest incidence in the seventh decade of life. The lesion is characterized by white plaques with erythematous edges, eczematous appearance and the main symptom is itching. Confirmatory diagnosis by biopsy with immunohistochemical studies. There are different types of treatment being the main of them surgery. The prognosis is favorable if the patient has**

**been ruled invasive neoplastic disease and is closely monitoring to detect any persistent or recurrent lesion.**

**INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Paget extramamaria de la vulva pertenece al grupo de tumores epiteliales malignos y representa menos del 1% de todas las neoplasias vulvares<sup>7</sup>. La enfermedad de Paget fue descrita por primera vez en 1874 por el patólogo y cirujano inglés Sir James Paget, quién informó sobre 15 mujeres con enfermedad eczematoidea crónica del pezón y la

areola, relacionada con carcinoma intraductal de la glándula mamaria adyacente<sup>4</sup>. La primera descripción histológica la realizó George Thin en 1881. En 1889, Crocker describió el primer caso de enfermedad extramamaria en pene y glande; y en 1901 Dubreuilh informó el primer caso de esta enfermedad en la vulva<sup>4</sup>. La edad promedio de presentación es entre los 50 y 80 años y es más común en mujeres caucásicas<sup>5</sup>. Los sitios más frecuentes involucrados en la enfermedad extramamaria son: la vulva (en un 65%)<sup>9</sup>, área perianal, perineo, escroto, pene y axila<sup>5</sup>. La lesión tiene una apariencia eczematoide,

\* Médico General del Servicio de Ginecología del Hospital México. Costa Rica.

en una zona bien demarcada, con áreas eritematosas en la periferia frecuentemente blanquecina, intercalada con islotes de epitelio eritematoso; es usualmente multifocal y puede ocurrir en cualquier parte de la vulva, desde la región inguinal hasta el área perineal y perianal<sup>7</sup>. El prurito es el síntoma más común y lo refieren alrededor del 70% de las pacientes<sup>7</sup>. El riesgo de metástasis es bajo, pero el de recurrencia alcanza el 35%, tal vez debido a la extensión microscópica de las células de Paget más allá de los márgenes visibles de la lesión y a su carácter multifocal<sup>10</sup>. Todos los pacientes con EPEM deben tener una evaluación minuciosa para descartar neoplasias adyacentes, ya que, entre un 12% y un 33% de los casos están asociados con una condición maligna de fondo<sup>5</sup>. Ciertas localizaciones como la EPEM perianal tiene un mayor riesgo de tener una condición maligna concomitante, sobre todo una neoplasia del tracto gastrointestinal<sup>15</sup>. Ante una EPEM vulvar hay que descartar neoplasia en cérvix, vagina, recto, hígado, vejiga y mama como posibles tumores primarios<sup>9</sup>. Dado su cuadro clínico tan diverso e inespecífico es común que los hallazgos clínicos sean difíciles de distinguir y por lo tanto se debe tener en cuenta sus diagnósticos diferenciales con: psoriasis, dermatofitosis,

dermatitis por contacto, liquen escleroso, carcinoma in situ de células escamosas, melanoma y micosis fungoides<sup>5</sup>.

## HISTOLOGIA E INMUNOHISTOQUÍMICA

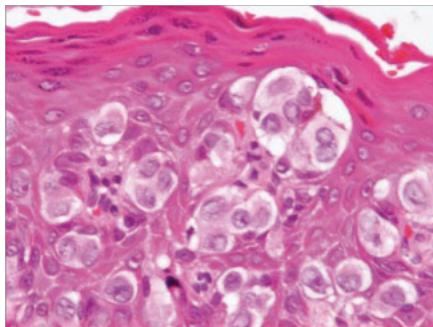


Fig 1. Los núcleos son marcadamente atípicos, con nucléolos poco prominentes y escasa actividad mitótica (HE x400).

En la enfermedad de Paget, las células tumorales tienen citoplasma pálido, abundante y núcleos grandes pleomórficos, a veces con nucléolos prominentes; en ocasiones el núcleo es excéntrico lo que confiere a las células apariencia de “anillo de sello”<sup>4</sup>. Estas células claras, características de la enfermedad, son denominadas, células de Paget<sup>10</sup>. Existe una pronunciada atipia nuclear y pleomorfismo, junto con frecuentes figuras mitóticas<sup>6</sup>. Las células de Paget se pueden situar de forma aislada, formando grupos, estructuras glandulares o redes sólidas<sup>6</sup>. En las lesiones con poco tiempo de evolución las células se sitúan aisladas o en pequeños grupos

en la capa basal de la epidermis; posteriormente pueden afectar todo el espesor de la epidermis, aunque la mayor concentración de células tumorales se encuentra en la parte profunda<sup>4</sup>. Generalmente la lesión se extiende hacia el epitelio continuo de folículos pilosos y conductos ecrinos. Pocas veces las células de Paget invaden la dermis; ocasionalmente desarrollan Adenocarcinoma microacinar invasivo. La epidermis por lo general esta acantósica y existe a menudo hiperqueratosis y paraqueratosis suprayacentes y en la dermis superficial hay infiltrado celular inflamatorio crónico<sup>4</sup>. Puede encontrarse carcinoma anexial in situ o invasivo subyacente, que puede mostrar diferenciación apocrina<sup>4</sup>. El estudio inmunohistoquímico es importante para confirmar el diagnóstico de Enfermedad de Paget de la vulva<sup>5</sup>. La Citoquina (CK) 7 es la inmunoglobulina de elección para evaluar los márgenes en este tumor<sup>5</sup>. Las citoqueratinas monoclonales 7 y 20 suelen expresarse con diferentes patrones en Enfermedad de Paget Extramamaria (EPEM). La positividad de CK7 con negatividad para CK20 apoya el diagnóstico de EPEM primaria cutánea, descartando eventual concomitancia de neoplasia ginecológica (las neoplasias cervicales y vaginales pueden

expresar CK7 en enfermedad de Paget asociada). El patrón inmunohistoquímico inverso (CK7 negativa y CK20 positiva) obliga a descartar una neoplasia colorrectal concomitante. La positividad de ambos marcadores es indicativa de neoplasia urotelial<sup>10</sup>. Además el GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein) por sus siglas en inglés, está fuertemente expresado en los casos de Enfermedad de Paget vulvar y perianal sobre todo en aquellos donde no hay evidencia de patología maligna de fondo. El Antígeno carcinoembrionario (CEA) está positivo en la gran mayoría de los casos de Paget extramamaria, particularmente en aquellos sin un carcinoma asociado. Las células de Paget también se tiñen positivo para: Tinción de PAS, CA 15.3, KA-93 y metaloproteinasas MMP-7 y MMP-194. En cuanto a los receptores de estrógeno y progesterona está negativo y la proteína S100 también está negativo<sup>5,6</sup>.

## TRATAMIENTO

La EPEM es una neoplasia difícil de tratar dada su probable malignidad subyacente y la alta tasa de recurrencia, lo cual representa un gran desafío terapéutico. Diversas opciones de tratamiento existen hoy en día: cirugía convencional y de

Mohs, radioterapia, criocirugía, curetaje y electrodesección, 5-fluorouracilo tópico, entre otras<sup>10</sup>. La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección en esta patología. Debido a que las lesiones por enfermedad de Paget suelen ser de mayor tamaño a lo que clínicamente se aprecia, se aconseja realizar la cirugía micrográfica de Mohs<sup>4</sup>. Cuando las células de Paget alcanzan la dermis y se pueden palpar los ganglios linfáticos regionales, la linfadenectomía puede mejorar el pronóstico<sup>4</sup>. Cuando las lesiones son inoperables, ya sea por su extensión o por otro motivo, la radioterapia es el tratamiento de elección<sup>4</sup>, es bien tolerado por los pacientes pero presenta índices de recurrencia del 50%<sup>9</sup>. La quimioterapia local con 5-fluoracilo es dolorosa para el paciente y solo se ha descrito un caso exitoso con el uso combinado de 5-fluoracilo con cisplatino<sup>5</sup>. Otra opción terapéutica es el láser CO2 pero el índice de recurrencia llega hasta 30-60% y es muy doloroso para el paciente<sup>9</sup>. Recientemente los modificadores de la respuesta biológica como el Imiquimod representan una opción mínimamente invasiva y promisoria para el tratamiento de la EPEM cutánea primaria limitada<sup>10</sup>. En un estudio realizado por Burgos y cols<sup>10</sup>, un paciente de 78 años, con Enfermedad de

Paget extramamaria perianal extensa y con 23 años de evolución, se le inició tratamiento con Imiquimod 5% esquema días alternos, abarcando 1 cm de piel sana durante un periodo de 1 año; los resultados evidenciaron respuesta al medicamento en un 70% del área inicialmente comprometida, además que el prurito había mejorado en un 80% con respecto a inicio<sup>10</sup>.

## PRONÓSTICO

La enfermedad de Paget extramamaria permanece in situ en la epidermis y el epitelio de los anexos en más del 65% de los casos<sup>4</sup>. Supronóstico depende de la existencia de un Adenocarcinoma subyacente, cuando lo hay, la tasa de recidiva es elevada incluso tras la escisión adecuada<sup>4</sup>. El pronóstico de la enfermedad es bueno cuando se diagnostica en fases precoces lográndose supervivencias mayores al 90% a los 5 años en EPEM primaria limitada a la epidermis<sup>9</sup>. El pronóstico empeora cuando las células sobrepasan la epidermis o cuando hay otro tumor asociado al Paget cutáneo<sup>9</sup>.

## CONCLUSIONES

La Enfermedad de Paget extramamaria de la vulva es una entidad poco frecuente, con clínica inespecífica y de

baja incidencia, que en muchas ocasiones lleva a diagnósticos tardíos y a tratamientos ineficaces a no ser que exista una alta sospecha clínica desde el inicio. Un diagnóstico temprano evitaría técnicas quirúrgicas agresivas, mejoraría la morbimortalidad de los pacientes y ayudaría a localizar tempranamente las neoplasias asociadas.

## AGRADECIMIENTO

Al Dr. Jorge Sagot Salgado, por su constante empeño en mi superación personal y profesional; y sobre todo por sus invaluables enseñanzas.

## RESUMEN

La enfermedad de Paget de la vulva es una neoplasia del grupo de tumores epiteliales malignos que representa menos del 1% de todas las neoplasias vulvares. Es una patología poco frecuente, más común en mujeres caucásicas, con mayor incidencia en la séptima década de la vida. La lesión se caracteriza por

placas blanquecinas con bordes eritematosos, de apariencia eccematoso y el síntoma principal es el prurito. El diagnóstico confirmatorio es por medio de biopsia con estudios de inmunohistoquímica. Hay diversos tipos de tratamiento siendo la cirugía el principal de ellos. El pronóstico es favorable si en la paciente se ha descartado patología neoplásica invasora y se tiene vigilancia estrecha que detecte cualquier lesión persistente o recurrente.

**Palabras clave:** enfermedad de Paget extramamaria, vulva, tumor maligno vulva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ariza, S. et al. Enfermedad de Paget extramamaria múltiple. Rev Asoc Col Dermatol. Volumen 16, número 2, junio del 2008; pág 165-167.
2. Bereck, Jonathan. Ginecología de Novak. 14º edición. Lippincott Williams & Wilkins. Pag 607-610. 2008.
3. Burgos, G. et al. Enfermedad de Paget extramamaria. Tratamiento con Imiquimod. I Act Terap Dermatol, 2006,29.
4. González, M. et al. Enfermedad de Paget extramamaria, frecuencia en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Dermatología Rev Mex 2007;51(3):89-95.
5. Hartman, R. et al. Extramammary Paget Disease. Dermatology Online Journal, 17(10), 2011.
6. Lloyd, J, Flanagan, AM. Mammary and extramammary paget's disease. J Clin Pathol 2000; 53: 742-749.
7. Marquéz-Acosta,G. et al. Enfermedad de Paget extensa de la vulva. Presentación de un caso y propuesta de manejo conservador. Perinatol Reprod Hum 2013;27 (1): 44-50.
8. Martín, I. et al. Enfermedad de Paget vulvar. [artículo en línea] MEDISAN 2009;13(4).
9. Sánchez, JM. et al. Enfermedad de Paget extramamaria. Elsevier Doyma. Semergen. 2010; 37(9): 504-507.
10. Sánchez, M, Torres, JV. Enfermedad de Paget de la vulva: estudio inmunohistoquímico. Clin Invest Gin Obst 2002; 29(10):355-Q.
11. Yu-Jin Oh, MD. Et al. Acantholytic Anaplastic Extramammary Pagets's Disease: A case report and Review of the Literature. Ann Dermatol. Vol 23, Supple. 2, 2011.