

## Enfermedad de Paget extramamaria: reporte de caso

Extramammary Paget's disease: case report

**Javier Hurtado-Rubio,<sup>1</sup> John García-Pinto,<sup>2</sup>  
Rosa Yataco-Tasayco<sup>2</sup> y Víctor Delgado-Gonzales<sup>3</sup>**

### RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 67 años de edad, sin antecedentes de importancia, con un tiempo de enfermedad de un año. La paciente refiere una lesión tipo placa amarronada con áreas eritematosas y de bordes definidos, localizada en la región púbica izquierda, con extensión a la región inguinal, asociada a intenso prurito. Se le diagnosticó eccema y recibió tratamiento con corticoides tópicos, sin mostrar mejoría. Al momento de la evaluación, el examen físico no reveló adenopatías y los exámenes de laboratorio resultaron normales. El diagnóstico fue inmunohistopatológico, mediante el hallazgo de células de Paget y la tinción positiva para CK-7 y panqueratina, compatible con una enfermedad de Paget extramamaria, debida a diseminación intraepidérmica de un tumor primario de glándulas sudoríparas tipo adenocarcinoma in situ. La paciente fue sometida a una evaluación general para descartar una diseminación a distancia, pero no se encontró evidencia alguna. Se la trató exitosamente con cirugía escisional estándar con bordes libres y cursó favorablemente sin recurrencias cinco meses después.

**PALABRAS CLAVE.** Enfermedad de Paget extramamaria, célula de Paget, cirugía.

### ABSTRACT

A 67-year-old woman presented with a history of one year of pruriginous well defined brownish-reddish patch lesion on pubic area, which extended to inguinal area. An external diagnosis of eccema was made and the patient initiated treatment with topical corticosteroids for several months, without results. At present time, physical examination and laboratory evaluation did not reveal major alteration. A biopsy was taken and immunohistochemistry analysis was made, which revealed the presence of Paget's cells positive to CK-7 and pan Keratin. The results were compatible with extramammary Paget's disease secondary to intraepidermal dissemination of primary apocrine sweat glands adenocarcinoma. The patient underwent further evaluation to rule out distant metastases and was treated successfully with surgical excision alone with free margins. At follow-up five months later was still free of recurrences.

**KEY WORDS.** Extramammary Paget's disease, Paget's cells, surgery.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es una condición en la cual células neoplásicas con diferenciación glandular infiltran la epidermis.<sup>1</sup> A pesar de compartir características clínicas e histológicas con la enfermedad de Paget mamaria, es reconocida actualmente como una entidad diferente y única.<sup>2</sup> Las ubicaciones anatómicas más frecuentes de la EPEM son aquellas con gran densidad de glándulas apocrinas como el área penoescrotal en el varón y la vulva en la mujer; sin embargo, se han descrito casos de lesiones ubicadas en la cara, los muslos, los glúteos y las axilas.<sup>2</sup> Se presenta el caso de una EPEM ubicado en la región púbica.

### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 67 años de edad, natural y procedente de Lima, de ocupación ama de casa y con el antecedente de haber sido operada de prolapso uterino hace 25 años.

1. Médico residente de tercer año de Dermatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara (HNGAI), Essalud. Lima, Perú.

2. Dermatólogo asistente, HNGAI, Essalud. Lima, Perú.

3. Patólogo asistente, HNGAI, Essalud. Lima, Perú.

Acude a los consultorios externos de Dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara con un tiempo de enfermedad de un año. El cuadro comenzó con la aparición de dos lesiones papulares de color piel de aproximadamente 2 cm de diámetro en la región púbica izquierda, sobre una mancha amarronada, acompañadas de prurito. Con el transcurrir del tiempo, fueron aumentando el tamaño de las lesiones y la intensidad del prurito. Hace ocho meses recibe el diagnóstico de eccema y recibe tratamiento con corticoides tópicos de forma intermitente, no se observó mejoría de las lesiones hasta el momento de la consulta.

En el examen clínico, se encuentra una placa hiperpigmentada, amarronada, de 18 cm x 9 cm, de bordes bien definidos, aterciopelada y con presencia de aéreas blanquecinas y eritematosas, ubicada en la región púbica izquierda y que se extiende al pliegue inguinal y el muslo ipsilateral, no asociada a adenopatías (Figura 1).

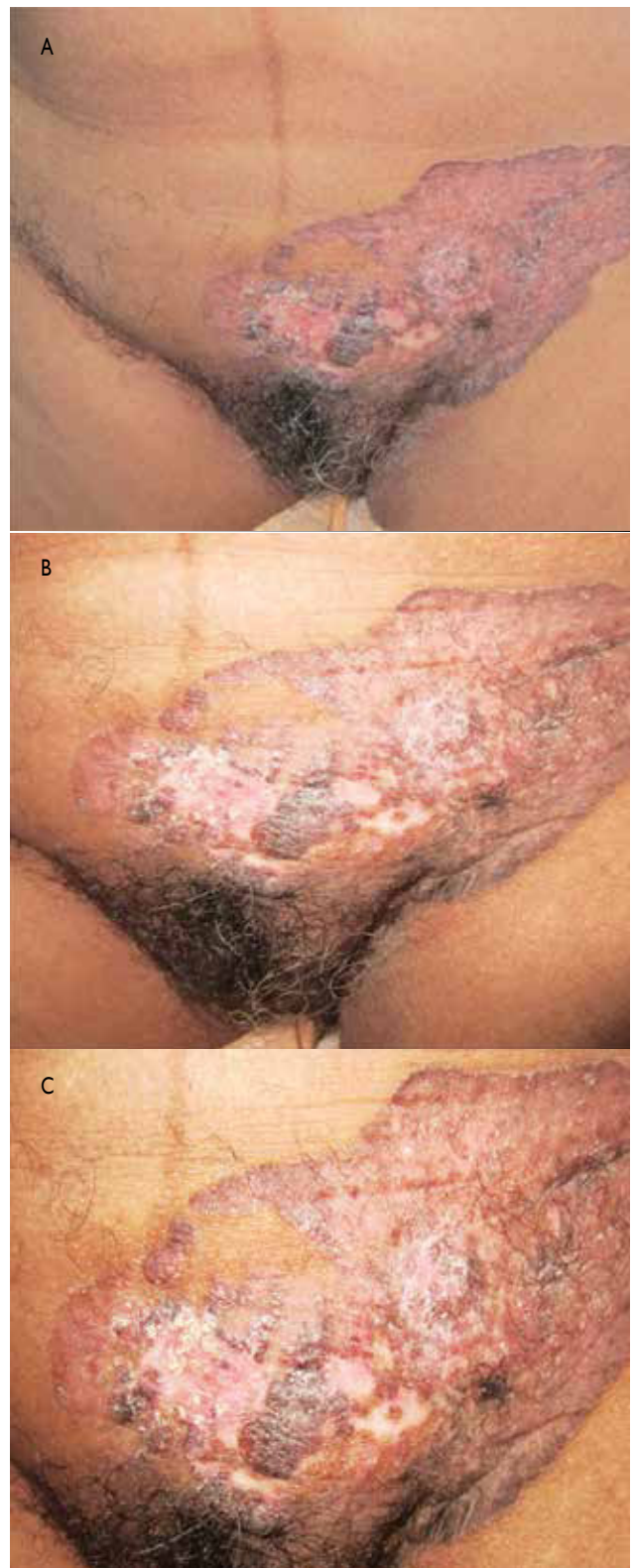
En los exámenes auxiliares de laboratorio: hemoglobina, 14,4 g/dL; leucocitos, 6 000 células/ $\mu$ L, con fórmula diferencial normal; recuento plaquetario, 291 000/ $\mu$ L. Las pruebas bioquímicas generales y los perfiles hepático, de coagulación y lipídico fueron normales, excepto la urea y la creatinina que fueron discretamente elevadas. Marcadores tumorales CEA, CA15.3, CA 125 e Ig E sin alteraciones. La radiografía de tórax y la mamografía y la ecografía de mamas fueron normales. El examen de Papanicolaou de cérvix arrojó un resultado negativo para células neoplásicas.

Se realizó una biopsia de la lesión y el estudio histopatológico reportó presencia de infiltración epidérmica por células de citoplasma claro y atipia variable, que formaban nidos (Figura 2). Los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para panqueratina y citoqueratina 7 (ck-7). Figura 3.

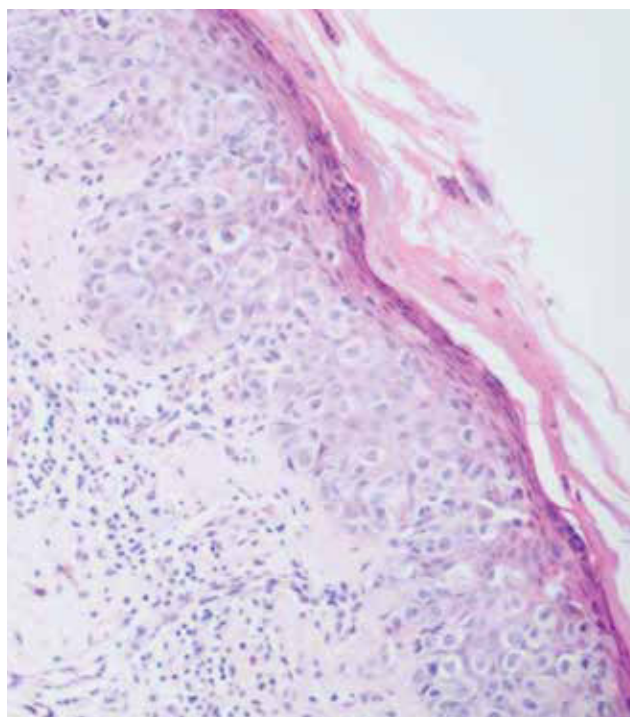
Con estos hallazgos, se hizo el diagnóstico de EPDM, secundaria a la extensión intraepitelial de un adenocarcinoma intraductal *in situ* (primario) de glándulas sudoríparas. La paciente fue sometida a exéresis de la lesión neoplásica y a autoinjerto parcial de piel de muslo izquierdo. Los bordes se encontraron libres de células neoplásicas. La evolución fue favorable y, cinco meses después, en una segunda evaluación no se reportó recurrencias.

## DISCUSIÓN

Crocker fue el primero en describir el caso de unas lesiones en el escroto de un varón, en 1889, que histopatológicamente eran muy similares a las descritas por Sir James Paget, en 1874. Paget reportó 15 casos de



**Figura 1.** A) Imagen panorámica de la lesión. B) y C) Placa hiperpigmentada, amarronada de 18 cm x 9 cm de diámetro, de bordes bien definidos, de aspecto aterciopelado y presencia de aéreas blanquecina y eritematosas, ubicada en región púbica derecha y extendiéndose al pliegue inguinal y muslo ipsilateral y no asociada a adenopatías.



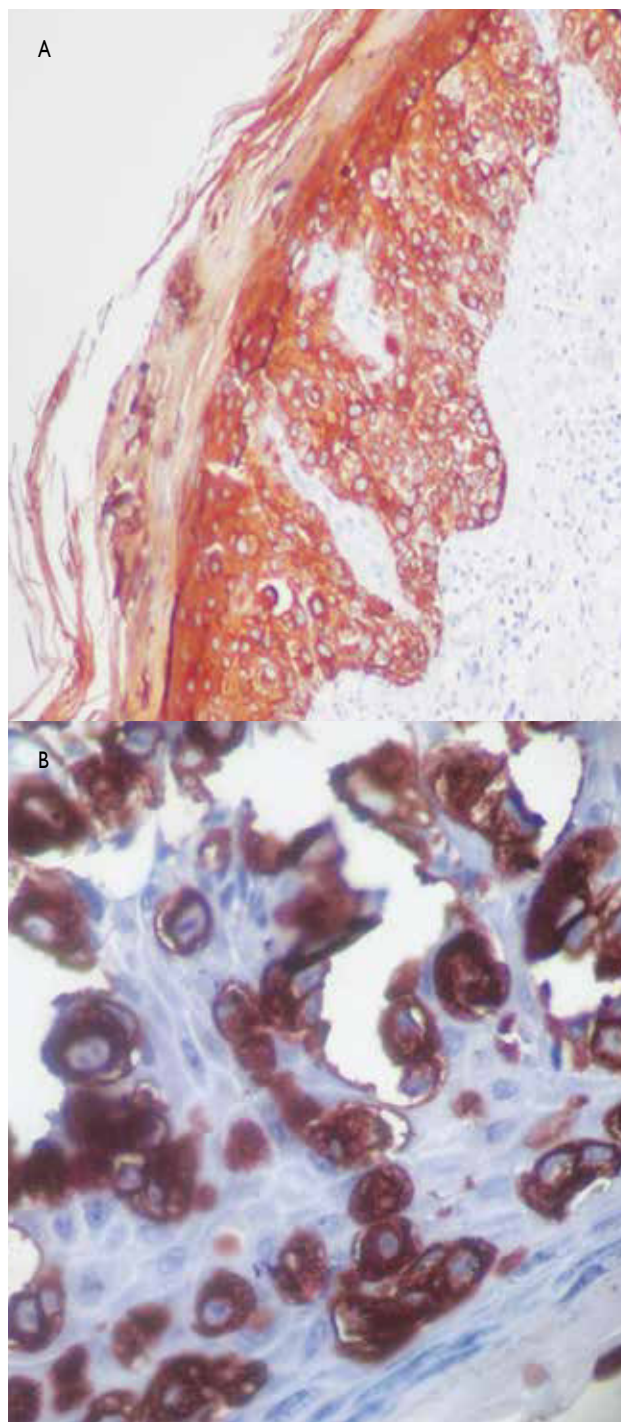
**Figura 2.** Infiltración epidérmica por células de citoplasma claro con la formación nidos y de forma difusa.

pacientes que presentaban lesiones dérmicas parecidas al eccema de ubicación periareolar.<sup>3</sup> Actualmente, la EPEM se considera un adenocarcinoma epidérmico de diferenciación apocrina que se origina en la epidermis o que es secundario a la diseminación epidermotropa de neoplasias adyacentes o a distancia.<sup>4</sup>

El grupo etario de 50 a 80 años de edad, los caucásicos y el sexo femenino son los más frecuentemente afectados por esta neoplasia;<sup>5,6</sup> sin embargo, en las poblaciones asiáticas, los varones son más propensos a padecerla.<sup>7</sup>

Los sitios más frecuentemente comprometidos por la EPEM son las regiones ricas en glándulas sudoríparas apocrinas, sobre todo a nivel vulvar (más frecuente en los labios mayores), seguido por la zona perianal, el perineo, el escroto, el pene y las axilas. Otras áreas afectadas, pero con menor frecuencia, son los párpados y el conducto auditivo externo, ambas zonas con glándulas sudoríparas apocrinas modificadas.<sup>4,8-10</sup> También se ha reportado casos de EPEM ectópica, en lugares que carecen de glándulas apocrinas, como la rodilla, el tórax, la nariz, la mejilla, las extremidades o las mucosas.<sup>11,12</sup>

El síntoma más común es el prurito. La apariencia clínica es de una placa o parche bien definido, eritematoso o color



**Figura 3.** Estudios mediante técnica de inmunohistoquímica. A) Panqueratina +. B) CK7 +.

blanquecino y a menudo pruriginoso.<sup>3,5,13</sup> Las lesiones muestran ocasionalmente hiperpigmentación o hipopigmentación.<sup>13</sup> En los casos atípicos, puede presentarse ulceración o áreas de leucoplasia.<sup>3</sup> Al ser un tumor de crecimiento lento, las apariencias de las lesiones de larga

data pueden ser modificadas por el trauma producto del rascado/excoriaciones o infección bacteriana superpuesta.<sup>3</sup>

El diagnóstico de la enfermedad de Paget se confirma con la presencia de las células de Paget. Estas son típicamente del doble del tamaño de los queratinocitos a los cuales circundan, tienen formas redondeadas, citoplasma eosinofílico claro y un núcleo grande y pleomórfico.<sup>10</sup> Con pocas excepciones, las células de Paget tienen una alta proporción de mucina que puede hacerse evidente con las tinciones PAS o azul Alcian. Tienen una disposición en la epidermis como grupos irregulares o como células solitarias. El patrón resultante de distribución se conoce como pagetoide y puede ser imitado por otras neoplasias malignas como el melanoma, la micosis fungoide o el adenocarcinoma.<sup>14</sup>

El tumor se considera *in situ* si las células de Paget se encuentran solo intraepidérmicamente o en el epitelio de los anexos; si han penetrado la membrana basal, se considera un carcinoma anexo.

El estudio inmunohistológico es muy importante para confirmar el diagnóstico; además, demuestra un probable origen glandular de las células de Paget, ya que los mismos antígenos se pueden encontrar también en las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas.<sup>15</sup> Entre estos antígenos están el antígeno carcinoembrionario y las citoqueratinas de bajo peso molecular como CK7, PKK1, GR53 y GR35 beta H11. La inmunohistoquímica también sirve para hacer el diagnóstico diferencial entre la EPEM (CK7 +, PAS +, CEA +, S100 -), el melanoma pagetoide (S100 +, PAS -, CEA -, CK -) y la neoplasia intraepitelial (S100, PAS -).<sup>4</sup>

La EPEM puede originarse de carcinomas asociados de las glándulas sudoríparas apocrinas u órganos anorrectales y urogenitales cercanos. En 12 % a 33 % de casos es posible encontrar un tumor maligno subyacente, donde el riesgo es más alto si se trata de un Paget perianal.<sup>16</sup> Además, la localización del tumor maligno subyacente tiende a relacionarse con la localización de la lesión pagetoide. Por ejemplo, el Paget peneano-escrotal se asocia a cáncer genitourinario y el Paget perianal, a un cáncer gastrointestinal.<sup>17,18</sup>

Los diagnósticos diferenciales principales son los trastornos dérmicos inflamatorios tipo eccema seborreico, la psoriasis inversa, la dermatitis perianal estreptocócica y las micosis. El tratamiento local de estos trastornos lleva a una resolución rápida de las lesiones, por esto, si la respuesta al tratamiento es insatisfactoria y las lesiones se localizan en los genitales, la región perineal o las zonas inguinales, se debe sospechar de una EPEM. Clínicamente

es posible distinguir entre estas lesiones y los trastornos por liquenificación. Por último, la histopatología permite descartar neoplasias como la enfermedad de Bowen, la micosis fungoide y el carcinoma basocelular.<sup>10</sup>

El tratamiento de elección de la EPEM sigue siendo la escisión quirúrgica o la microcirugía de Mohs.<sup>19</sup> Las tasas de recurrencia son altas, varían de 16 % a 28 % con escisión quirúrgica estándar vs. 33 % a 60 % con la microcirugía de Mohs.<sup>20</sup> En una revisión sistemática reciente, la recurrencia con la técnica de Mohs resultó de 12,2%.<sup>21</sup> Otra opción de tratamiento es la radioterapia, que se emplea en casos de tumores inoperables y ha sido empleada exitosamente en el control de las recurrencias. Algunos autores, incluso, en el control de lesiones con alto riesgo de recurrencia, recomiendan el uso de radioterapia adyuvante a la cirugía.<sup>9</sup>

El imiquimod tópico se ha usado exitosamente en el tratamiento de lesiones no invasivas, aunque los reportes son insuficientes para tener un consenso sobre la frecuencia o duración del tratamiento o evaluar su verdadera utilidad. Se han reportado esquemas exitosos de aplicación tópica desde diaria hasta tres veces por semana, durante 6 a 12 semanas.<sup>22</sup> La falla de este tratamiento se estima en 22 %, pero los factores asociados a una mala respuesta no han sido definidos. El principal sería la condición invasiva de la lesión, en cuyo caso se desaconseja el tratamiento tópico y se recomienda el tratamiento quirúrgico.<sup>23</sup>

Otras modalidades de tratamientos incluyen la terapia fotodinámica, la ablación con láser CO<sub>2</sub> y la aplicación de retinoides, 5-fluorouracilo o bleomicina tópicos. En casos de EPEM metastásica, la mayoría de autores recomiendan el uso de diferentes combinaciones de quimioterapia sistémica, aunque los esquemas de tratamiento no han sido establecidos.<sup>24</sup>

En general, el pronóstico de la enfermedad primaria es favorable, aunque el resultado puede variar según ciertos factores de mal pronóstico como la duración prolongada de la enfermedad, la avanzada edad, el crecimiento invasivo y la profundidad de invasión, particularmente si se encuentra invasión linfovascular.<sup>25-27</sup> La mortalidad se estima de 13 % a 18 % y la supervivencia a cinco años, en 72%.<sup>24</sup> En el caso de enfermedad secundaria en el que se encuentra un carcinoma asociado primario, el pronóstico depende de este último. En general, la supervivencia en estos casos es de solo tres años.<sup>10</sup>

En el caso que se presenta, el diagnóstico de la EPEM fue tardío, debido a que la paciente fue tratada de forma externa con un diagnóstico incorrecto de eccema, que, sin embargo,

al no mostrar mejoría con el tratamiento estándar, obligó a la paciente a buscar una segunda opinión. El hallazgo de un tumor primario de glándulas sudoríparas podría ser un factor de mal pronóstico, sin embargo, al encontrarse en estadio *in situ* y no hallarse infiltración linfovascular, las probabilidades de supervivencia aumentan. Se hace énfasis en la importancia del seguimiento, ya que la posibilidad de recurrencias es alta, más aun dada la avanzada edad de estos pacientes, como en el presente caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Regauer S. Extramammary Paget's disease - a proliferation of adnexal origin? *Histopathology*. 2006;48:723-729.
2. Chiu CS, Yang CH, Chen CH. Extramammary Paget's disease of the unilateral axilla: a review of seven cases in a 20-year experience. *Int J Dermatol*. 2011;50(2):157-60.
3. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol*. 2000;53:742-749.
4. Hartman R, et al. Extramammary Paget's disease. *Dermatology Online J*. 2011;17(10):4.
5. Kanitakis J. La maladie de Paget extramammaire. *Ann Dermatol Venereol*. 1985;112:75-87.
6. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol*. 2000;142(1):59-65.
7. Chang YT, et al. Extramammary Paget's disease: a report of 22 cases in Chinese males. *J Dermatol*. 1996;23:320.
8. Martín González B, Pitarch Bort G. La enfermedad de Paget extramamaria. *Piel*. 2006;21(7):332-5.
9. Shaco-Levy R, Bean SM, Vollmer RT, Jewell E, Jones EL, Valdes CL, Bentley RC, Selim MA, Robboy SJ. Paget disease of the vulva: a study of 56 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149:86-91.
10. Wagner G, Sachse MM. Extramammary Paget disease - clinical appearance, pathogenesis, management. *JDDG Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011;9:448-54.
11. Ximena E, del Puerto C, Mario P, Sergio G. Ectopic extramammary Paget's disease on the face. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:760-762.
12. Cohen M, Hanly A, Poulos E, Goldstein G. Extramammary Paget's disease presenting on the face. *Dermatol Surg*. 2004;30:1361-3.
13. Kakinuma H, Iwasawa U, Kurakata N, et al. A case of extramammary Paget's disease with depigmented macules as the sole manifestation. *Br J Dermatol*. 1994;1:102-5.
14. Neuhaus IM, Grekin RC. Mammary and extramammary Paget disease. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill, 2008:1094-8.
15. Lupton G, Graham JH. Mammary and extramammary Paget's disease. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D. *Cancer of the skin*. Philadelphia: Saunders, 1991:217-36.
16. Petersson F, Ivan D, Kazakov DV, Michal M, Prieto VG. Pigmented Paget disease - a diagnostic pitfall mimicking melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:223-6.
17. Soler T, Lerin A, Serrano T. Pigmented Paget's disease of the breast nipple with underlying infiltrating carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2011;33:e54-7.
18. Vincent J, Taube JM. Pigmented extramammary Paget disease of the abdomen: a potential mimicker of melanoma. *Dermatol Online J*. 2011;17:13.
19. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG*. 2005;112:273.
20. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:767-73.
21. Bae JM, Choi YY, Kim H, Oh BH, Roh MR, Nam K, Chung KY. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):632-7.
22. Ho SA, Aw DC. Extramammary Paget's disease treated with topical imiquimod 5% cream. *Dermatol Ther*. 2010;23:423.
23. Green JS, Burkemper NM, Fosko SV. Failure of extensive extramammary Paget disease of the inguinal area to clear with imiquimod cream, 5%: possible progression to invasive disease during therapy. *Arch Dermatol*. 2011;147(6):704-8.
24. Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol*. 2008;158:313-8.
25. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Euro Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:581-90.
26. Siesling S, Elferink MAG, van Dijk JA, Pierie JP, Blokx WA. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:951-5.
27. Karam A, Dorigo O. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):346-51.

CORRESPONDENCIA: Dr. Javier Hurtado  
jahurtado20@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 12 de setiembre de 2013.

FECHA DE APROBACIÓN: 26 de setiembre de 2013.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO: autofinanciado.

CONFLICTO DE INTERÉS: los autores no declaran conflicto de intereses.