

CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Paget extramamaria de escroto

Extramammary Paget's disease of scrotum

Verónica Vilcahuamán¹, Mirtha Pacheco², Luis Carbajal³

RESUMEN

La enfermedad de Paget es un adenocarcinoma intraepidérmico poco frecuente que se presenta en el complejo areola-pezón o en su forma extramamaria en áreas como las regiones anogenital, perineal y axilar. La enfermedad de Paget extramamaria fue descrita por primera vez en 1889 por Crocker, quien publicó un caso en el área genital de un varón. Se presenta el caso de un paciente adulto mayor sin antecedentes patológicos con compromiso del escroto; así como la discusión de la literatura de esta rara enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Paget extramamaria, Adenocarcinoma, Tratamiento.

SUMMARY

Paget's disease is a rare intraepidermal adenocarcinoma that occurs in the nipple-areola complex or, as its extramammary presentation, in areas such as anogenital, perineal, and axillary regions. Extramammary Paget's disease was first described in 1889 by Crocker, who published a case in the genital area of a male patient. We present a case of an elderly patient without previous medical pathologies, with involvement of the scrotum; and then we discuss the literature of this rare disease.

Key words: Extramammary Paget's disease, Adenocarcinoma, Treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es una neoplasia intraepitelial poco común que se presenta clínicamente en forma de lesiones eccematosas que aparecen en localizaciones cutáneas ricas en glándulas sudoríparas apocrinas como la vulva, seguida en orden de frecuencia por el escroto, la región perianal y la axila. Histopatológicamente, estas lesiones se caracterizan por la presencia, en la epidermis afectada, de unas células grandes con citoplasma amplio y pálido, similares a las descritas por Paget en 1874¹. A diferencia de la enfermedad de Paget mamaria, la extramamaria se relaciona con cáncer aneural subyacente en 24 a 33% de los casos y con cáncer visceral a distancia en 12 a 15%. Este trastorno es más frecuente en la mujer, con una relación de 2.4:1². Se manifiesta frecuentemente entre los 50 y 60 años.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 85 años de edad, natural y procedente de Chíncha, con primaria incompleta, agricultor, casado, con antecedentes de hipertensión arterial no tratada, quien desde hace seis años presenta vesículas pruriginosas en área escrotal adyacente al pene; con el paso de los meses la lesión se torna en una placa eritematosa causando prurito y sangrado ocasional y con un área de ulceración cubierta por placas blancuzcas, comprometiendo 80% del hemiescroto derecho y 60% del hemiescroto izquierdo (**Fotografías 1 y 2**), por lo que el paciente acude a varios servicios médicos siendo tratado como herpes, tiña, eccema y otras dermatitis.

¹ Médico residente de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, EsSalud. Lima-Perú.

² Médico jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, EsSalud. Lima-Perú.

³ Médico patólogo. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati, EsSalud. Lima-Perú.

Correspondencia: Verónica Vilcahuamán versa123@hotmail.com



Fotografía 1. Enfermedad de Paget extramamaria del escroto presentando una placa eritematosa con bordes definidos y erosión superficial.

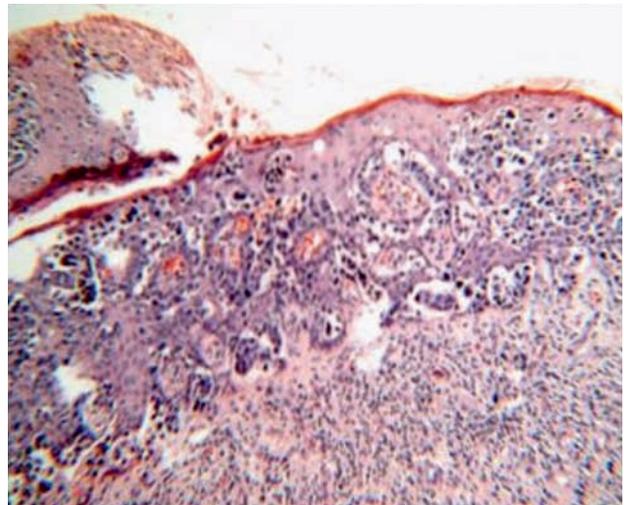


Fotografía 2. Placa eritematosa, infiltrada y eczematososa con ulceración en su superficie.

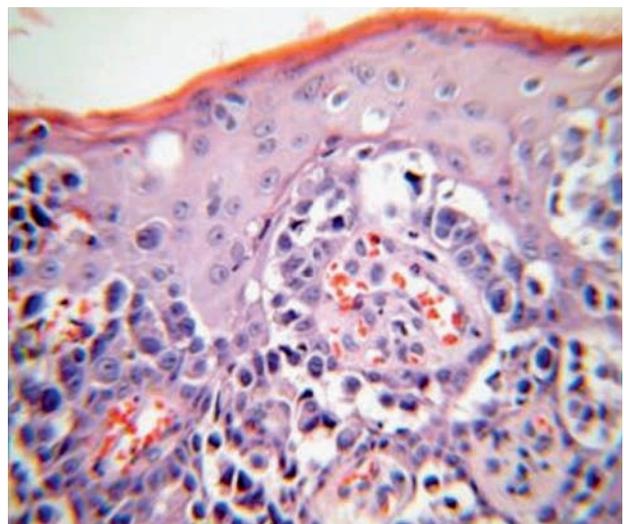
Al examen físico observamos una placa eritematosa, infiltrada, localizada en área escrotal, de bordes definidos que llegaba hasta la región inguinal, a nivel de escroto izquierdo quedando confinada, y hacia arriba se extendía hasta la base del pene, siendo en esta zona exudativa y levemente descamativa. Resto del examen no contributorio.

Los exámenes de laboratorio hematológicos, bioquímicos y el perfil de coagulación se encontraron dentro de rangos normales. Las pruebas de HIV, VDRL y HTLV1 no fueron reactivas, los marcadores tumorales también fueron negativos, PSA: 2.4 ng/mL (valores normales 0-4ng/mL), VSG: 53mm/h (valores normales 0-15 mm/h) y PCR: 0.6mg/dl. La ecografía reno-vesico-prostática mostró hipertrofia prostática de segundo grado y un quiste renal izquierdo. En la TAC toraco-abdomino-pélvica no se apreciaron adenopatías retroperitoneales, la vejiga era normal y la ampolla rectal de paredes regulares, por otro lado la cistoscopia y proctoscopia también fueron normales. En la biopsia de piel se observó

infiltración intraepitelial epidérmica por células situadas de forma aislada o en pequeños grupos en la capa basal, de citoplasma claro, núcleos atípicos y nucléolo prominente, con mitosis y extensión de algunas células a las capas más superficiales de la epidermis, mostrando diferenciación glandular o células en anillo de sello (**Fotografías 3 y 4**).



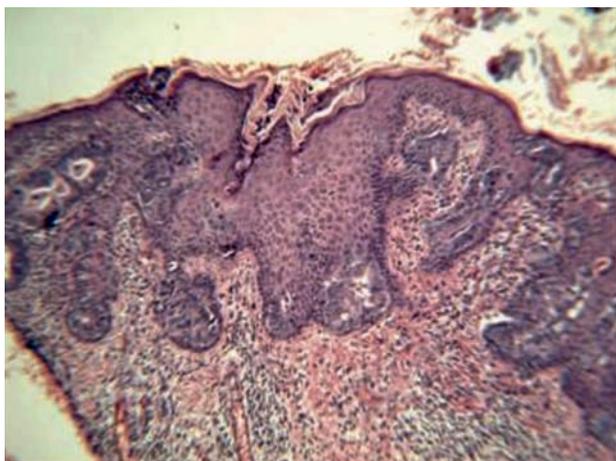
Fotografía 3. Infiltración de la epidermis por células de citoplasma amplio y claro que se disponen en todos los estratos de la misma, de manera aislada. HE 10X.



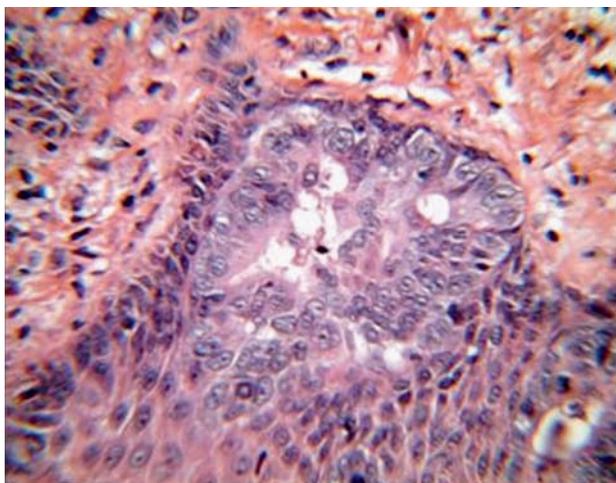
Fotografía 4. Células de Paget a mayor aumento. HE 40X.

Con los resultados expuestos se estableció el diagnóstico de enfermedad de Paget extramamaria y se sugirió escrotoectomía parcial, pero por los riesgos que conllevaba la cirugía el paciente optó por terapia tópica con imiquimod tres veces por semana por las noches. El paciente discontinuó las visitas medicas, regresando después de dos años y medio, por

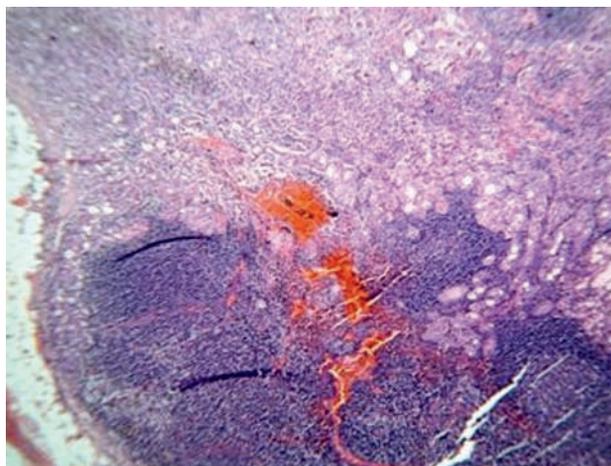
consultorio externo, asegurando haberse colocado la terapia tópica por el tiempo de ausentismo y discontinuándolo únicamente 2-3 meses por no haber hallado el producto. El paciente es vuelto a internar, presentándose clínicamente estable y ectoscópicamente no deteriorado, se observaron lesiones en piel localizadas en región escrotal, con algunas zonas de piel sana y exudación en la base del pene, sin embargo en esta oportunidad se palparon adenopatías inguinales. Se realizó nuevamente biopsias de piel y ganglio inguinal derecho, donde se observaron un grupo de células neoplásicas malignas infiltrando epidermis, consistente con enfermedad de Paget extramamaria en piel (**Fotografías 5 y 6**); el ganglio de 1.6x1cm presentó metástasis de adenocarcinoma medianamente diferenciado de probable origen en las glándulas anexas de la piel con CK de bajo peso positivo, S-100 20% positivo para células tumorales y CEA positivo (**Fotografía 7**). Se planteó la posibilidad de escrotoectomía total más linfadenectomía inguinocrural superficial y profunda.



Fotografía 5. Afectación epidérmica con células amplias y claras que se disponen en nidos, existe un leve infiltrado inflamatorio en la dermis superficial. HE 10X.



Fotografía 6. Células formando estructura glandular. HE 40X.



Fotografía 7. Ganglio con metástasis de adenocarcinoma medianamente diferenciado. HE 10X.

DISCUSION

En el caso presentado confirmamos la existencia de enfermedad de Paget escrotal, partiendo de la clínica antes mencionada y confirmándola por los elementos histológicos.

La EPDM es una enfermedad infrecuente, aunque no excepcional, de la que existen menos de 400 casos publicados en la bibliografía. Suele afectar sujetos de raza blanca (en más del 95% de los casos) entre los 60 y 70 años de edad. Sólo un 10% de los afectados tiene menos de 50 años. Además, existe un predominio de las mujeres (relación de 2.4:1)².

Clínicamente las lesiones aparecen como placas bien delimitadas persistentes eritematosas, o pardo eritematosas, de diámetros variables entre uno y varios centímetros y pueden causar prurito o sangrado ocasional, e incluso con la evolución del cuadro pueden erosionarse, ulcerarse y formar costras y descamación³⁻⁷. En estados más avanzados pueden formarse nódulos y palparse adenomegalias regionales. La enfermedad de Paget en los genitales masculinos puede comenzar en el pene, el escroto o en los pliegues inguinales, para luego extenderse excéntricamente, alcanzando en ocasiones hasta el abdomen.

Al igual que en otros casos reportados en la literatura mundial el diagnóstico en nuestro paciente fue tardío, confundiéndose con otras entidades que constituyen diagnósticos diferenciales. Debemos notar que el prurito es el síntoma más frecuente y puede preceder a la detección clínica de la lesión³.

La asociación entre la EPDM y las neoplasias (subyacente, en vecindad o a distancia) y el porcentaje en qué ocurre este supuesto ha sido un tema controvertido. Una serie de 197 pacientes recogidos de manera retrospectiva por Chanda⁴ afirmaba que la asociación con un adenocarcinoma aneal ocurre en el 24% de los casos, mientras que los tumores a distancia aparecen en un 12% de éstos. Las series amplias,

más recientes, apuntan como porcentajes correctos de asociación un 4% con adenocarcinoma anexial y hasta un 20% con neoplasias internas⁵.

En la histogénesis de la enfermedad se piensa que las células de Paget tienen un origen glandular, partiendo del hecho de que expresan citoqueratinas de bajo peso molecular y antígeno carcinoembrionario el cual, desde el punto de vista inmunohistoquímico, resulta de gran utilidad diagnóstica pues descarta los otros procesos histológicos que constituyen diagnósticos diferenciales⁸. Ante cualquier lesión eczematosa o erosionada en un área rica en glándulas apocrinas, que se muestre rebelde a los tratamientos habituales, debe sospecharse de la enfermedad de Paget extramamaria y se debe realizar una biopsia.

La EPEM podría ser confundida con la enfermedad de Bowen o melanoma, por la presencia de células pagetoides⁹. Se le puede distinguir de la enfermedad de Bowen por la tinción positiva con anticuerpos para citoqueratinas de bajo peso molecular y la ausencia de queratinas epidérmicas^{10,11}. El HMB45, un anticuerpo monoclonal para gp100 ampliamente usado, es un marcador melanocítico sensible y específico¹².

El tratamiento de elección de la enfermedad de Paget extramamaria, que no se asocia a carcinomas anexiales o neoplasias a distancia, es la escisión quirúrgica amplia o la cirugía micrográfica de Mohs. A la elevada frecuencia de recidivas, hasta el 60%¹³, hay que añadir, como inconveniente a estas terapias, la morbilidad o los defectos funcionales y estéticos que las resecciones generosas pueden plantear, por este motivo muchos pacientes optan por otras modalidades de tratamientos como la radioterapia¹⁴, el laser de dióxido de carbón y neodimio (YAG), el fluorouracilo¹⁵ y el imiquimod al 5%. Recientemente el tratamiento con imiquimod tópico ha sido reportado como una exitosa terapia alternativa, actúa amplificando la respuesta inmune innata y la adquirida en la zona de aplicación. En el 2004 fue aprobado por la FDA para

su uso tópico (crema 5%) en QA y luego CBC superficial¹⁶⁻¹⁸. Produce un estímulo celular del sistema inmune a través de la activación de receptores de membrana (especialmente el Toll-Like 7) llegando a producir un efecto antineoplásico e inmunorregulador. En el caso de EPEM sólo existen múltiples casos reportados.

Se requiere un seguimiento prolongado en todos los casos de EPEM en los que los exámenes complementarios hayan descartado la asociación a una neoplasia maligna in situ o a distancia y, de manera especial, cuando la enfermedad de Paget extramamaria afecta a la región perianal o los genitales masculinos.

Los factores que se consideran válidos en la evaluación del pronóstico de los pacientes con enfermedad de Paget extramamaria, actualmente, son la afección linfovascular, la positividad de los bordes de resección y cuando la enfermedad está confinada a la epidermis, ya que si invade dermis el pronóstico es pobre¹⁹. Los pacientes con afección clínica de los ganglios se pueden beneficiar de una resección ganglionar local. Sin embargo, no se dispone de evidencias que permitan afirmar que una resección electiva, aun cuando no se palpen adenopatías, mejore la supervivencia²⁰.

CONCLUSION

La EPEM es una enfermedad rara. Un alto índice de sospecha combinado con la histología y corroborado con tinciones de inmunohistoquímica es esencial para un diagnóstico seguro. El tratamiento de elección es la cirugía, existiendo otras opciones terapéuticas que necesitan aún de mayores estudios. El seguimiento a largo plazo es mandatorio en estos pacientes a fin de identificar y tratar alguna subsecuente recurrencia o concurrencia de malignidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. PAGET J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew Hosp Res Lond.* 1874;10:87-9.
2. KANITAKIS J. La maladie de Paget extramammaire. *Ann Dermatol Venerol.* 1985;112:75-87.
3. MOLINIE V, PANIEL BJ, LESSANA-LEIBOWITCH M, MOYAL-BARRACCO M, PELISSE M, ESCANDE JP. Maladie de Paget vulvaire: 36 cas. *Ann Dermatol Venerol.* 1993;120(8):522-7.
4. CHANDA JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(6):1009-14.
5. ZOLLO JD, ZEITOUNI NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol.* 2000;142(1):59-65.
6. PARK S, GROSSFELD GD, MCANINCH JW, SANTUCCI R. Extramammary Paget's disease of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy. *J Urol.* 2001;166(6):2112-7.
7. VAN RANDENBORGH H, PAUL R, NAHRIG J, EGELHOF P, HARTUNG R. Extramammary Paget's disease of penis and scrotum. *J Urol.* 2002;168(6):2540-1.
8. SITAKALIN C, ACKERMAN AB. Mammary and extramammary Paget's disease. *Am J Dermatopathol.* 1985;7(4):335-40.
9. REED W, OPPEDAL BR, EEG LARSEN T. Immunohistology is valuable in distinguishing between Paget's disease, Bowen's disease and superficial spreading malignant melanoma. *Histopathology.* 1990;16(6):583-8.
10. ARMITAGE NC, JASS JR, RICHMAN PI, THOMSON JP, PHILLIPS RK. Paget's disease of the anus: a clinicopathological study. *Br J Surg.* 1989;76(1):60-3.
11. MOLL I, MOLL R. Cells of extramammary Paget's disease express cytokeratins different from those of epidermal cells. *J Invest Dermatol.* 1985;84(1):3-8.
12. YAZIJI H, GOWN AM. Immunohistochemical markers of melanocytic tumors. *Int J Surg Pathol.* 2003;11(1):11-5.
13. CHIU TW, WONG PS, AHMED K, LAM SC, YING SY, BURD A. Extramammary Paget's disease in Chinese males: a 21-year experience. *World J Surg.* 2007;31(10):1941-6.
14. BURROWS NP, JONES DH, HUDSON PM, PYE RJ. Treatment of extramammary Paget's disease by radiotherapy. *Br J Dermatol.* 1995;132(6):970-2.
15. VOIGT H, BASSERMANN R, NATHRATH W. Cytoreductive combination chemotherapy for regionally advanced unresectable extramammary Paget carcinoma. *Cancer.* 1992;70(3):704-8.
16. NAVI D, HUNTLEY A. Imiquimod 5 percent cream and the treatment of cutaneous malignancy. *Dermatol Online J.* 2004;10(1):4.
17. ZAMPOGNA JC, FLOWERS FP, ROTH WI, HASSENEIN AM. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(Suppl 4):S229-35.
18. FLOWERS F. Imiquimod in the treatment of actinic keratoses and other intraepithelial neoplasms. *Int J Dermatol.* 2002;41(Suppl 1):12-5.
19. YOUNG DC, NAM HC, YONG SP, SANG C, GWANGIL L. Lymphovascular and marginal invasion as useful prognostic indicators and the roll of c-erbB-2 in patients with male extramammary Paget's disease: a study of 31 patients. *J Urol.* 2005;174(2):561-5.
20. HENDI A, BRODLAND DG, ZITELLI JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):767-73.