

Hospital Pediátrico Provincial José Luis Miranda. Villa Clara.

Título: Enfermedad de Paget Extramamria en varón. A propósito de un caso.

Title: Extramammary Paget's disease in a man. About a case.

Autor: Dr. Adrian Isacc Nieto Jiménez. Especialista en primer Grado en Medicina General Integral y en segundo Grado en Dermatología. Diplomado en Hematodermias. Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Correo electrónico: adrianisacnj@gmail.com

Teléfono: 53692848

Dirección de trabajo: Avenida 26 de julio primera de diciembre. Santa Clara. Villa Clara.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 72 años valorado en el servicio provincial de Dermatología en Villa Clara, por comenzar con lesiones genitales hace 8 años de evolución. Valorado anteriormente en el año 2016 con varios planteamientos diagnósticos dentro de los que se incluyó el linfoma cutáneo y la enfermedad de paget extra mamaria, esta última muy rara. Se realiza biopsia cutánea y se concluye como enfermedad de paget extramamaria. Esta entidad constituye una neoplasia cutánea infrecuente. Se trata de un adenocarcinoma intraepitelial que se presenta en áreas ricas en glándulas apocrinas. La mayoría de las veces se localiza en la vulva, seguida en orden de frecuencia por el escroto, la región perianal y la axila. Este trabajo ilustra una forma de presentación poco frecuente de esta dermatosis en el sexo masculino con un diagnóstico tardío cuyo pronóstico es reservado.

Palabras claves: Enfermedad de paget extramamaria, pronóstico.

SUMMARY

We present the case of a 72-year-old patient evaluated in the provincial Dermatology service in Villa Clara, for presenting genital lesions of 8 years of evolution. Previously evaluated in 2016 with several diagnostic approaches including cutaneous lymphoma and extramammary paget disease, the latter very rare. A skin biopsy is performed and is concluded as an extramammary paget disease. Extramammary Paget's disease is an uncommon cutaneous neoplasm. An intraepithelial adenocarcinoma occurs in areas rich in apocrine glands. Most of the time it is located in the vulva, followed in order of frequency by the scrotum, the perianal region and the axilla. This work illustrates a rare form of presentation of this entity in males with a late diagnosis whose prognosis is reserved.

Key words: Paget's disease, extramammary, prognosis.

INTRODUCCION

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) fue descrita por primera vez por Crocker en 1889 como un carcinoma cutáneo localizado en el pene y el escroto de un orfebre de 60 años similar clínica e histopatológicamente a la enfermedad de Paget mamaria (EPM), descrita en 1874 por James Paget ¹. Se trata de una forma extremadamente rara de adenocarcinoma intraepitelial que puede acompañarse de otras neoplasias malignas ²

La EPEM escrotal constituye una entidad rara, incluso con incidencia baja en clínicas especializadas. En la literatura mundial se han reportado alrededor de 120 a 150 casos, sin embargo, solo algo más de 50 pacientes han sido debidamente documentados sobre todo en EU. ³

Al igual que en otros casos reportados en la literatura mundial, el diagnóstico fue tardío (a los 8 años del inicio clínico del proceso patológico), confundiéndose con otras entidades clinicohistológicas como la enfermedad de Bowen, linfomas cutáneos de células T epidermotrópicos, el melanoma y la eritroplasia de Queyrat, que constituyen diagnósticos diferenciales. ⁴

Las lesiones genitales y las vulvares generalmente se encuentran limitadas a la epidermis, folículos pilosos y glándulas sudoríparas. ³

La EPEM constituye un tumor cutáneo que se localiza en zonas anogenitales y axilares, sin embargo, se han descrito casos de lesiones ubicadas en la cara y los muslos. La discusión sobre su origen, intraepidérmico o como resultado de metástasis epidérmicas de un tumor subyacente, aún sigue viva. ⁴ Es una enfermedad muy infrecuente, con predominio de 3:1 a favor de la mujer. Raro en el sexo masculino. Exige un estudio de extensión debido a su asociación con neoplasias malignas en otras localizaciones. ⁵

A pesar de compartir características clínicas e histológicas con la enfermedad de EPM, es reconocida actualmente como una entidad diferente y única. 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. Además, la localización de este tumor tiende a relacionarse con la localización de la lesión pagetoide. ³ El comienzo de la EPEM es lento, insidioso existiendo, habitualmente, prurito. ⁵ Tanto en la EPM como extramamaria el patrón de disposición de las células neoplásicas en la epidermis es característico y consiste en la infiltración en sus diferentes capas. ^{3, 5}

El tratamiento de elección de la EPEM sigue siendo la escisión quirúrgica o la microcirugía de Mohs, aunque se discuten otras alternativas actualmente. ⁶

En general, el pronóstico de la enfermedad primaria es favorable, aunque el resultado puede variar según ciertos factores de mal pronóstico. ^{5,6}

En EU se registran tasas de prevalencia de 1 por cada 1 millón de habitantes, predominando en el sexo femenino y en localizaciones genitales en ambos sexos. La edad de comienzo promedio es en la quinta década de vida.

En América del sur no se reportan casos en el sexo masculino. ⁴

Se estima que existe un subregistro por el diagnóstico tardío planteado dado por la similitud con otras entidades y la baja frecuencia de presentación. ^{3,4}

En Cuba no existen reportes de casos de pacientes del sexo masculino con EPEM. Solo se ha descrito en mujeres entre 50 y 70 años de edad a nivel vulvar y perianal.⁷

Objetivo General: Considerar la Enfermedad de Paget Extra mamaria como posible diagnóstico de lesiones eritematoulceradas en áreas genitales en ambos sexos.

CASO CLINICO

Se trata de un paciente m,b de 72 años de edad que presentaba lesiones eritemato ulcerativas en área genital de 8 años de evolución. Tratado en varias ocasiones sin mejoría clínica evidente. Es valorado en diciembre 2016 y se plantean varios diagnósticos luego de revisar la literatura incluyendo la EPEM.

Al interrogatorio, refirió como antecedente hipertensión arterial e hipotiroidismo de 6 años en tratamiento médico con losartán y levotiroxina, 50 mg y 75 mg respectivamente. Ningún otro dato de interés.

El cuadro cutáneo inició con áreas ulcerativas y eccematosas en regiones inguinoescrotales que fue interpretado inicialmente como una dermatitis de contacto o una psoriasis invertida. Se utilizaron cremas esteroideas tópicas de alta potencia y antibioticoterapia pero solo presentó mejoría parcial. La lesiones se extendieron y se tornaron más eritematosas y dolorosas.

A la exploración física se observó una dermatosis inguinoescrotal con exulceraciones y dos nódulos pequeños, bilaterales y simétricos de 8 años de evolución. Las lesiones eran más marcadas en el escroto acompañadas de maculas pigmentadas, dolor a la palpación y secreción blanco amarillenta. Además piel seca y algunas costras superficiales. (Figuras 1 y 2)

Se procedió a tomar muestra y el estudio histopatológico mostró epidermis comprometida por neoplasia compuesta por células de citoplasma amplio, claro, abundante. Núcleos grandes vesiculares con mitosis atípicas. Se extiende a dermis y glándulas subyacentes. (Figuras 3)

Inmunohistoquímica: Permite la diferenciación entre primaria y secundaria.

CEA positivo (Figura 4)

Citoqueratina 7 fuertemente positivo (Figura 5)

HMB45 negativo

S100: negativo en células de la lesión

El diagnóstico es compatible con EPEM.

Se realizaron otros exámenes:

Laboratorio: hemograma normal, glucemia 100 mg/dl, función hepática y renal conservadas. VDRL (-). Orina completa sin particularidades. El Rx de tórax no demostró ninguna alteración. Se realizó interconsulta con el servicio de cirugía; que informó: Tacto rectal: esfínter tónico, ampolla rectal libre.

Hasta el momento no se encontró metástasis sistémica u otra alteración cutánea.

El paciente fue referido al servicio de oncología para su estadiaje y tratamiento adecuado.

Al tener en cuenta que se trata de una enfermedad de escasa casuística y del hecho de la existencia de disparidad de criterios en cuanto a conducta terapéutica, se consideró justa la publicación de un nuevo caso.



Figura 1: Nótese el aspecto eritematoso y costroso con pigmentación no homogénea.



Figura 2: Aquí se observa Marcada exulceración en la base del pene y escrotos.



Figura 3: Tinción con hematoxilina eosina donde se aprecia pidermis comprometida por neoplasia compuesta por células de citoplasma amplio, claro, abundante. Se observan las células de Paget.

Marcadores Inmunohistoquímicos en la EPEM: CEA Y Citoqueratina 7

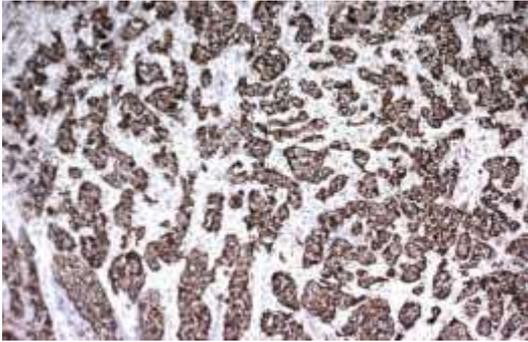


Figura 4: (CEA) Positivo en citoplasma de células de la lesión en la EPEM.

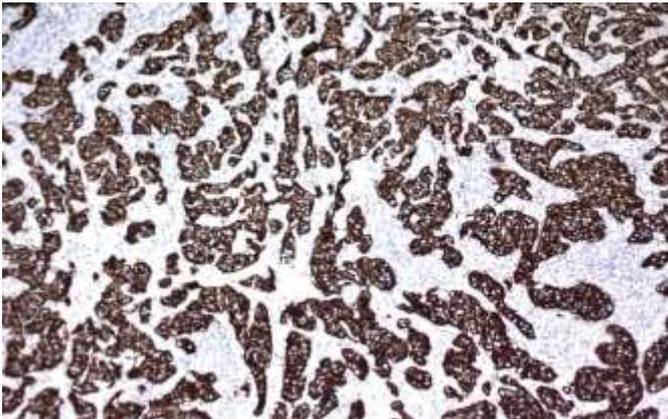


Figura 5: Citoqueratina 7 fuertemente positivo en citoplasma de las células de la lesión que tiñe las células de Paget. Tiene un 90 % de especificidad en la EPEM.

DISCUSIÓN

La EPEM puede ser primaria o secundaria.

La forma primaria consiste en adenocarcinomas de diferenciación apocrina que pueden metastatizar por vía sanguínea o linfática; y la secundaria es la consecuencia de la diseminación dérmica de un tumor próximo o a distancia.²

Clínicamente se manifiesta como una placa eritemato-descamativa, erosionada y exudativa que al desecarse motiva costras. Bordes geográficos y bien delimitados. En definitiva recuerda a un eczema. Clínicamente es posible distinguir entre estas lesiones y los trastornos por liquenificación.⁵

Por lo general los pacientes no solicitan atención médica hasta que pasan varios años, retrasando el diagnóstico y el tratamiento durante un período medio de 2 años⁸.

Las lesiones pueden acompañarse además de dolor, o ser asintomáticas. A veces la superficie es rugosa y puede haber excoriaciones superficiales⁹. Raramente se presenta como nódulos infiltrados, lesiones vegetantes o linfadenopatías locorregionales⁹.

La histopatología se caracteriza por la presencia de las llamadas células de Paget, de citoplasma amplio y claro, dispuestas de manera aislada o en grupos en todas las capas de la epidermis y en los anejos cutáneos. La inmunohistoquímica permite orientar la naturaleza primaria o secundaria de la enfermedad, pero es necesario un posterior estudio de extensión que se muestra a continuación.

Marcadores inmunohistoquímicos en la enfermedad de Paget extramamaria.

EPEM primaria EPEM secundaria

EMA+ EMA +

CAM 5.2 + CAM 5.2 +

CK 7 + CK 7 -/+

CK 20 – CK 20 +/-

EMA: antígeno de membrana epitelial; CAM 5.2: anticuerpo anti-citoqueratina 8; CK 7: citoqueratina 7; CK 20: citoqueratina 20.¹⁰

Diagnóstico diferencial

La principal causa del retraso diagnóstico en la EPEM es la variedad de entidades médicas con síntomas similares y de mayor prevalencia que la propia EPEM.¹¹

El diagnóstico diferencial es amplio y se establece con entidades tan variadas como el eccema crónico (que suele responder a los corticoides, con recidiva tras retirada de los mismos), el liquen escleroatrófico (lesiones más blanquecinas, con induración y erosiones superficiales), candidiasis (buena respuesta a antimicóticos) la psoriasis invertida (con frecuencia existen antecedentes de psoriasis y afectación de varios pliegues). Carcinoma basocelular (Brillo perlado, telangiectasias, pigmento negro-azulado)

Carcinoma espinocelular (Crecimiento mucho más rápido que la EPEM)

Enfermedad de Bowen (Eritema más intenso que la EPEM)

Condilomas acuminados (Lesiones papilomatosas agrupadas y antecedentes de relaciones sexuales de riesgo)

Papulosis bowenoide (Pigmento oscuro, casi negro y antecedentes de relaciones sexuales de riesgo).¹²

DIAGNÓSTICO POSITIVO

El diagnóstico correcto lo da la arquitectura celular e inmunohistoquímica. La célula de Paget es de citoplasma claro, grande, vacuolado, núcleo hipercromático.

PAS (+) y Azul Alcian (+). Con proteína S-100(-), EMA (antígeno epitelial de membrana) (+), CEA (antígeno carcinoembrionario) (+) y la sobre expresión del oncogen C-erb B2 con alta sensibilidad y especificidad para la célula de Paget¹³.

TRATAMIENTO

Para elegir el método de tratamiento más adecuado hay que considerar la edad del paciente, localización, extensión, grado de infiltración y presencia o no de

un carcinoma interno.¹⁴ También debemos tener en cuenta que la placa de la enfermedad de Paget, se extiende más allá de la lesión visible.⁶

El tratamiento de elección de la enfermedad de Paget extramamaria que no se asocia a carcinomas anexiales o neoplasias a distancia, sería la cirugía convencional, con el agregado de la técnica micrográfica de Mohs, electroterapia, criocirugía y radioterapia¹⁵. A la elevada frecuencia de recidivas, hasta el 60% 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 radioterapia, el láser de dióxido de carbono y neodimio (YAG), electrocoagulación y la terapia fotodinámica⁶. El fluorouracilo y el imiquimod al 5% producen un estímulo celular del sistema inmune, a través de la activación de receptores de membrana, especialmente el Toll-Like, llegando a producir un efecto antineoplásico e inmunorregulador. Representa una opción promisoriosa y efectiva para la EPEM cutánea primaria limitada o en los que el tratamiento quirúrgico es de riesgo.¹⁵

Cuando la extirpación es amplia presupone grandes problemas para la reparación y por lo general, hay que acudir al uso de injertos cutáneos libres para corregir el defecto. Hay publicaciones que sugieren el empleo de la radiación, para los pacientes en quienes la escisión quirúrgica no resulte apropiada.⁶ Si es necesario y las condiciones del paciente lo permiten, se debe realizar la resección radical de los ganglios regionales con control de imágenes y el agregado de radioterapia. Se recomienda hacer posteriormente control periódico post-quirúrgico como en cualquier lesión maligna. 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.^{13, 14}

EVOLUCION Y PRONÓSTICO

Existe mucho riesgo de recurrencia local en esta enfermedad. Dentro de los factores de recurrencia se encuentran: el compromiso multifocal y la dificultad para delimitar clínicamente la enfermedad cutánea.¹³ Los factores que se consideran válidos en la evaluación del pronóstico, de los pacientes con EPEM, 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 no es bueno. Los pacientes con afección clínica de los ganglios, se pueden beneficiar con una resección ganglionar local. Sin embargo, no se dispone de evidencias que permitan afirmar que una resección electiva, mejore la supervivencia, aun cuando no se palpen adenopatías.¹⁵

CONCLUSIONES

La Enfermedad de Paget Extramamaria representa una rara entidad en el sexo masculino .

Su diagnóstico de certeza se realiza por estudio histológico.

Por su semejanza con otras dermatosis predomina el diagnóstico tardío.

Su pronóstico depende de varios factores, sobre todo el tiempo de evolución y la extensión del proceso infiltrante.

RECOMENDACIONES:

Ante cualquier dermatosis crónica en región inguinoescrotal de aspecto eczematoso y prurito persistente, que no se resuelve después de seis semanas, se debe realizar una biopsia de la lesión para estudio anatomopatológico para descartar Enfermedad de Paget Extramamaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. H.R. Crocker Paget's disease affecting the scrotum and the penis
Trans Pathol Soc Lond, 40, 2014, pp. 187-191
2. A.A. Nardelli, T. Stafinski, D. Menon Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: A state of the science review BMC Dermatol, 11 (2015), pp. 13 <http://dx.doi.org/10.1186/1471-5945-11-13> Medline
3. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2016; 8:162-200.
4. Ligia Aranibar, JA, Ramírez C. Enfermedad de Paget, diferentes formas de una misma enfermedad. Estadísticas. Piel 2016; 27:178-81.
5. Martín González B, Pitarch Bort G. La enfermedad de Paget extramamaria. Piel, 2013; 21(7):332-5.
6. Martorell A, Sanmartín O, Escutia B, Guillén C. Imiquimod tópico al 5% como alternativa terapéutica en la enfermedad de Paget extramamaria primaria. Piel. 2016; 24:568-71.
7. Estadística Nacional. Habana Cuba .2017
8. J.M. Sánchez-Sánchez, J.Á. Molinero-Caturla, J.R. Ferreres-Riera, E. Masferrer-i-Niubò Enfermedad de Paget extramamaria Semergen, 37 (2015), pp. 504-507
9. M. González González, J. Novales Santa-Coloma, G. Navarrete Franco Enfermedad de Paget extramamaria, frecuencia en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua Dermatología Rev Mex, 51 (2018), pp. 89-95.
10. Martín González B, Pitarch Bort G. La enfermedad de Paget extramamaria. Piel, 2018; 21(7):332-5.
11. Sánchez-Sánchez JM, Molinero-Caturla, JA, Ferreres-Riera JR et al. Enfermedad de Paget extramamaria. Semergen, 2019; 37(9):504-7.
12. Ligia Aranibar, JA, Ramírez C. Enfermedad de Paget, diferentes formas de una misma enfermedad. Piel 2019; 27:178-81.
13. Jiménez Reyes J, Fonseca R, González Herrada C, Luna E y col. Un caso de enfermedad de Paget del escroto e ingle con metástasis ganglionares. Tratamiento quirúrgico. Actas Dermosifiliogr 2014; 87: 706-710. [[Links](#)]

14. Morsino R, Guidi A, Consigli JE, González ME y col. Oncogen C-erb B2: su expresión en un estudio inmunohistoquímico de enfermedad de Paget extramamaria. Arch Argent Dermatol 2019; 47: 15-19.
15. Burgos G, Sehtman A, Tous V, Devés A, Allevato M y Cabrera H. Enfermedad de Paget extramamaria. Tratamiento con imiquimod. Act Terap Dermatol 2020; 29: 116.

