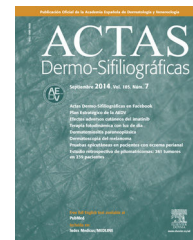


ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



E-CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Paget extramamaria: 10 casos



G. Blasco-Morente^{a,*}, A. Martín-Castro^b, C. Garrido-Colmenero^a y J. Tercedor-Sánchez^a

^a Unidad de Gestión Clínica, Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Paget extramamaria;
Adenocarcinoma;
Tumor raro

Resumen La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es una forma extremadamente rara de adenocarcinoma intraepitelial. Presentamos los casos de EPEM diagnosticados en los últimos 5 años en un hospital de tercer nivel (2009-2013). Se trata de 10 casos, 4 varones y 6 mujeres, con edades comprendidas entre los 50-79 años. Todos ellos sufrieron un retraso diagnóstico de uno a 5 años debido a sospechas diagnósticas erróneas. Seis casos correspondieron a EPEM *in situ* y en 4 existía invasión dérmica. Se localizó una segunda neoplasia en 4 pacientes y 2 con EPEM invasiva fallecieron. La baja incidencia de esta enfermedad y su clínica inespecífica nos debe alertar sobre la necesidad de establecer una alta sospecha clínica para evitar retrasos diagnósticos y terapéuticos.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Extramammary Paget disease;
Adenocarcinoma;
Rare tumor

Extramammary Paget Disease: A Report of 10 Cases

Abstract Extramammary Paget disease (EMPD) is a very rare form of intraepithelial adenocarcinoma. We report the cases of EMPD diagnosed in a referral hospital over a 5-year period from 2009 to 2013. Ten cases of EMPD were diagnosed in 4 men and 6 women aged between 50 and 79 years. Erroneous clinical diagnoses led to diagnostic delays of 1 to 5 years in all cases. Six patients had *in situ* lesions and dermal invasion was observed in the other 4 cases. Four patients had a second neoplasm and 2 of the patients with invasive EMPD died. Because EMPD is rare and its clinical presentation is nonspecific, a high degree of clinical suspicion is required to avoid delays in diagnosis and treatment.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

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

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gonzaloblascomorente@gmail.com
(G. Blasco-Morente).

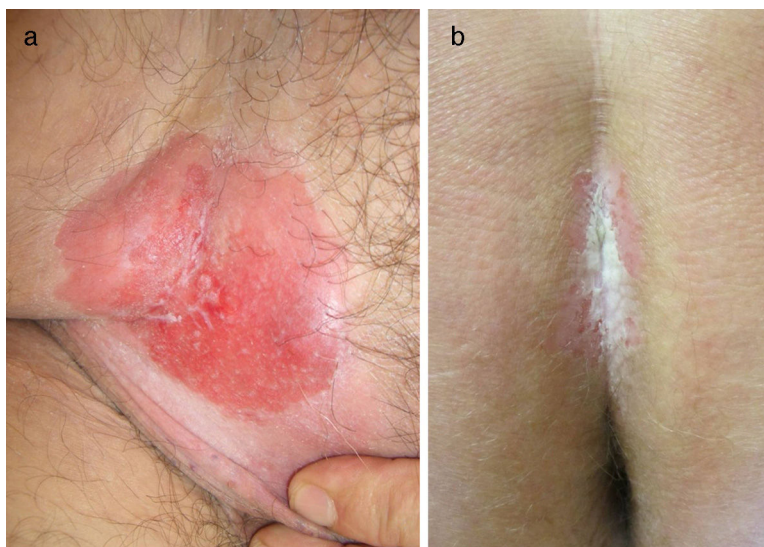


Figura 1 A. Caso 1: placa eritematoexudativa de 10 × 12 cm, moderadamente infiltrada y con bordes netos en la región inguinal derecha, que corresponde a una enfermedad de Paget extramamaria invasiva. B. Caso 3: placa eritematosa con exudado blanquecino de 6 × 4 cm, moderadamente infiltrada y con bordes netos en el pliegue interglúteo, que corresponde a una enfermedad de Paget extramamaria *in situ*.

Paget¹. Se trata de una forma extremadamente rara de adenocarcinoma intraepitelial que puede acompañarse de otras neoplasias malignas². Presentamos los casos de EPEM diagnosticados en los últimos 5 años en un hospital de tercer nivel.

Casos clínicos

Resumimos las características clínicas e histológicas de los pacientes con EPEM en la [tabla 1](#). Se trata de 10 casos, 4 vulvares, 3 perianales, 2 con localización inguinal derecha ([fig. 1 A](#)) y uno en el pliegue interglúteo ([fig. 1 B](#)) en 4 varones y 6 mujeres con edades comprendidas entre los 50-79 años. Todos ellos sufrieron un retraso diagnóstico de uno a 5 años y recibieron tratamientos infructuosos para infecciones fúngicas en 5 casos (50%), enfermedad inflamatoria crónica (eccemas y liquen simple) en 5 (50%), enfermedad de Bowen en uno (10%), liquen escleroso y atrófico en uno (10%) y leucoplasia en otro (10%). En todos se obtuvo el diagnóstico definitivo de EPEM mediante estudio histopatológico de la biopsia cutánea y el tratamiento fue la exéresis radical de la lesión con un margen amplio. El 60% de los casos correspondieron a EPEM *in situ* ([fig. 2 A](#)) y en el 40% existía invasión dérmica ([fig. 2 B](#)). Se observó persistencia de la enfermedad tras la cirugía en 4 pacientes (66,7%) con EPEM *in situ* y en 3 (75%) de los invasivos, además se produjo recidiva en uno con EPEM *in situ* (16,7%) y otro (25%) con invasiva, requiriéndose en ambas situaciones nueva intervención quirúrgica. Existió una segunda neoplasia en 4 pacientes, 2 (33,3%) con EPEM *in situ* sufrieron un melanoma *in situ*, porocarcinoma y carcinoma basocelular, uno (25%) con invasiva padeció un síndrome linfoproliferativo crónico tipo B y otro (25%) un carcinoma papilar urotelial de bajo grado. Dos pacientes (20%) fallecieron debido a una diseminación de la enfermedad, ambos con la forma invasiva, uno a los 10 meses y otro a los 2 años. En los 8 pacientes restantes (80%) no se observó

recidiva de la misma durante un período de seguimiento entre 9 meses y 4,5 años.

Discusión

El Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada es centro de tercer nivel para una población con derecho a atención médica de 439.035 personas, donde se han diagnosticado 10 pacientes con EPEM en los últimos 5 años (2009-2013). La EPEM es una neoplasia muy infrecuente cuya incidencia exacta se desconoce, aunque no supera el 6,5% del conjunto de enfermedades de Paget y solo existen unos pocos cientos de casos publicados en la literatura²⁻⁴. La EPEM generalmente afecta a individuos de raza blanca con edades entre 50-80 años y más frecuentemente mujeres, con relación 2,4:1, como observamos en nuestra serie, aunque en la raza asiática afecta principalmente a varones⁵⁻⁷. Existen 2 teorías sobre su origen, la primera la considera una diferenciación anormal de las células epidérmicas de la capa basal del estrato germinativo (EPEM primaria), por lo que la enfermedad de Paget sería un adenocarcinoma independiente a una segunda neoplasia, y la segunda una metástasis epidérmica de un carcinoma subyacente (EPEM secundaria), sin explicar las lesiones aisladas^{6,8}. Además se conocen al menos 6 casos de EPEM familiar⁶. Los síntomas clínicos son insidiosos, a menudo menores en los estadios iniciales, por lo que los pacientes no solicitan atención médica hasta que pasan varios años, retrasando el diagnóstico y el tratamiento durante un período medio de 2 años^{2,9}. Las lesiones consisten en placas eritematosas o parduzcas infiltradas, generalmente únicas, con bordes bien definidos, ocasionalmente edematosas y exudativas que pueden ocasionar prurito, dolor, escozor o ser asintomáticas ([fig. 1](#))⁴. A veces la superficie es rugosa y puede haber erosiones, costras o liquenificación⁶. Raramente se presenta como nódulos infiltrados, lesiones vegetantes o linfadenopatías localregionales⁹. A diferencia de la EPM, la EPEM

Tabla 1 Características clínicas e histológicas de los pacientes con enfermedad de Paget extramamaria

Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad	63	72	71	75	54	64	78	79	74	50
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Localización	Inguinal derecha	Inguinal derecha	Pliegue interglúteo	Perianal y adenopatía inguinal derecha	Perianal	Perianal	Vulvar	Vulvar	Vulvar	Vulvar
Exploración física	Placa eritematosa, moderadamente infiltrada y bordes netos									
Evolución (años)	Exudativa	-	Exudativa	Hiperqueratósica	Erosionada	Descamativa	Exudativa	Erosionada	Erosionada	Descamativa
Diagnósticos previos	2	3	2	1,5	3	1,5	3	1,5	5	1
Tratamiento previo	IC	IC	IC; EC	EC; enfermedad de Bowen	IC	EC	IC	Liquen escleroso y atrófico	Leucoplasia; liquen simple	EC
Invasión dérmica	Antifúngicos tópicos	Antifúngicos tópicos	Antifúngicos, corticoides tópicos	Corticoides tópicos	Antifúngicos tópicos	Emolientes	Antifúngicos tópicos	Corticoides tópicos	Corticoides tópicos y emolientes	Corticoides tópicos
Tratamiento definitivo	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	No	No
Persistencias /recidivas	Exéresis radical con 3 cm de margen quirúrgico									
Neoplasia asociada	2/0	0/0	1/0	3/0	1/0	0/0	2/1	1/0	3/1	0/0
Seguimiento	Carcinoma papilar urotelial de bajo grado	No	No	Síndrome linfoproliferativo crónico tipo B	No	No	No	Porocarcinoma, carcinoma basocelular	No	Melanoma <i>in situ</i>
	Muerte en 2 años	9 meses	3 años	Muerte en 10 meses	4 años	2 años	4,5 años	1,5 años	3 años	4,5 años

EC: eccema crónico; IC: intertrigo candidiásico.

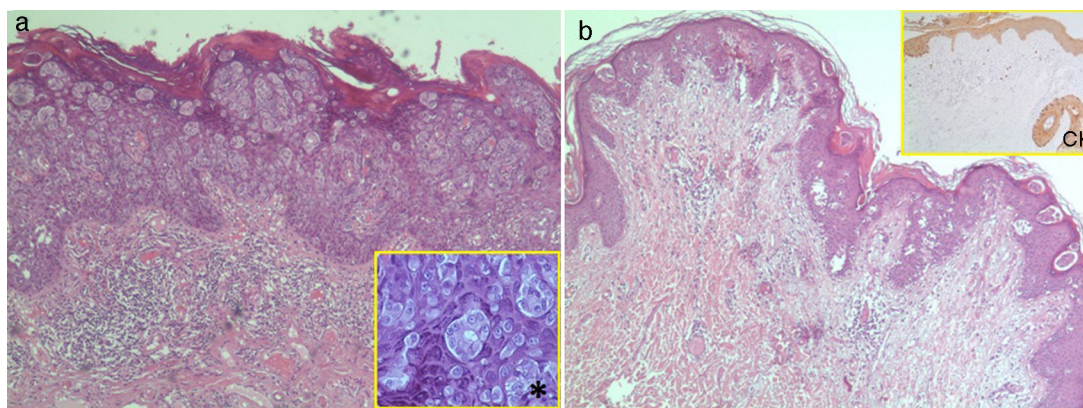


Figura 2 A. Caso 9: infiltración de la epidermis sin invasión de la dermis por células de citoplasma amplio, eosinófilo y nucléolo evidente (células de Paget) agrupadas en tecas (tinción hematoxilina eosina $\times 4$). *Ocasional formación de pequeñas glándulas ($\times 20$). B. Caso 2: presencia de células de Paget en la epidermis y la dermis (tinción hematoxilina eosina $\times 4$). CK: inmunotinción con queratinas de bajo y alto peso molecular (AE1 y AE3) con positividad en la epidermis, el epitelio foliolar y más intensa en las células de Paget con invasión por células individuales y en pequeños grupos de la dermis reticular ($\times 4$).

se relaciona con cáncer aneja subyacente en el 24-33% de los casos, y visceral en el 12-15% incluyendo tumores gastrointestinales y del tracto urinario, principalmente en órganos con revestimiento contiguo, siendo más frecuente en la forma perianal^{6,10}. Los tumores generalmente asociados son de mama, vejiga y cuello uterino, pero también de recto, colon, próstata, ovarios, uretra, vagina, endometrio y riñón⁶. Nosotros observamos asociación con neoplasia cutánea en 2 casos, urotelial en uno y hematológica en otro. La localización preferente ocurre en zonas de piel ricas en glándulas apocrinas como los genitales externos, el área perianal, las ingles y las axilas^{2,3}, aunque puede ocurrir en cualquier lugar de la piel o mucosas⁷. La localización vulvar es la más frecuente (65% de EPEM), como en nuestros casos, aunque solo representa el 2% de todas las neoplasias vulvares primarias^{4,9}. La segunda en frecuencia es la perianal (20% de las EPEM) y la tercera es el aparato genital masculino (14% de EPEM)^{4,9}. Excepcionalmente se localiza en el pliegue axilar o inguinal, como en 2 de nuestros casos, que presentaron una EPEM invasiva, probablemente por un mayor retraso diagnóstico debido a la localización atípica^{4,9}. Al ser una neoplasia rara no existe un protocolo establecido para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, constituyendo un reto en la práctica clínica⁷. La clínica y el estudio histológico nos darán el diagnóstico. La biopsia cutánea mostrará células de citoplasma pálido y abundante con núcleos grandes pleomórficos, a veces con nucleolos prominentes; en ocasiones los núcleos son excéntricos con apariencia en anillo de sello (fig. 2)⁶. El diagnóstico diferencial debe incluir enfermedades más frecuentes como son lesiones eczematosas, liquen simple crónico, liquen escleroso y atrófico, liquen plano, psoriasis invertida, intertrigo candidiásico, eritroplasia de Queyrat, enfermedad de Bowen, melanoma amelanótico con diseminación superficial o pénfigo benigno familiar^{4,6}. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica amplia, pero el carácter multicéntrico y los márgenes mal definidos de este tumor provocan recidiva en el 16-44% de los casos¹¹, por lo que cada vez se emplea con mayor frecuencia la cirugía micrográfica de Mohs que disminuye la tasa de recidivas al 8-28%^{2,6}. En nuestro centro la persistencia local tras la cirugía se produjo en 7 (70%) casos y la recidiva

en 2 (20%). Como alternativas se han empleado el láser de CO₂, imiquimod tópico, crioterapia, radioterapia y terapia fotodinámica, aunque el índice de recidivas es muy superior llegando al 50-60%^{2,4,12,13}. En casos inoperables se emplea la quimioterapia sistémica con 5-fluorouracilo, mitomicina C, docetaxel o etopósido que consigue escasas respuestas completas^{4,5,9}. Durante el estudio de la EPEM se recomienda descartar las neoplasias asociadas y observar signos de recidiva de la enfermedad que se produce hasta en el 35% de las EPEM *in situ* y el 67% de las invasivas². En el despistaje de neoplasias asociadas es recomendable la realización de ecografía abdominal y ginecológica, colonoscopia y mamografía. La EPEM permanece *in situ* en más del 65% de los casos, como en los nuestros, en los que la tasa de supervivencia supera el 90% a los 5 años y ocasionalmente se produce regresión espontánea después de la resección quirúrgica parcial^{4,6}. La supervivencia empeora drásticamente en la EPEM con invasión dérmica o cuando existen neoplasias asociadas, como en los 2 pacientes fallecidos de nuestra serie. La baja incidencia de esta enfermedad y su clínica inespecífica nos debe alertar sobre la necesidad de establecer una alta sospecha clínica para evitar retrasos diagnósticos y terapéuticos que empeoren el pronóstico de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Crocker HR. Paget's disease affecting the scrotum and the penis. *Trans Pathol Soc Lond.* 1889;40:187-91.
2. Nardelli AA, Stafinski T, Menon D. Effectiveness of photodynamic therapy for mammary and extra-mammary Paget's disease: A state of the science review. *BMC Dermatol.* 2011;11:13.
3. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:581-90.

4. Sánchez-Sánchez JM, Molinero-Caturla JÁ, Ferreres-Riera JR, Masferrer-i-Niubò E. Enfermedad de Paget extramamaria. *Semergen*. 2011;37:504-7.
5. 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.
6. González M, Novales Santa-Coloma J, Navarrete Franco G. Enfermedad de Paget extramamaria, frecuencia en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. *Dermatología Rev Mex*. 2007;51:89-95.
7. Van der Zwan JM, Siesling S, Blokk WA, Pierie JP, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:214-21.
8. Longo-Imedio MI. Letter: Photodynamic therapy with methylaminolevulinate for the treatment of double extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg*. 2013;39:144-5.
9. Funaro D, Krasny M, Lam C, Desy D, Sauthier P, Bouffard D. Extramammary Paget disease: Epidemiology and association to cancer in a Quebec-based population. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:167-74.
10. Lee SJ, Choe YS, Jung HD, Ahn SK, Cha YC, Cho KH, et al. A multicenter study on extramammary Paget's disease in Korea. *Int J Dermatol*. 2011;50:508-15.
11. Ito Y, Igawa S, Ohishi Y, Uehara J, Yamamoto AI, Iizuka H. Prognostic indicators in 35 patients with extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg*. 2012;38:1938-44.
12. Herranz P, Sendagorta E, Feito M, Gómez-Fernández C. Remisión mantenida de la enfermedad de Paget extramamaria tras tratamiento con imiquimod al 5% en crema. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:742-3.
13. Hiraldo-Gamero A, Gómez-Moyano E, Segura-Palacios JM, Sánchez-Fajardo F, Sanz-Trelles A. Enfermedad de Paget extramamaria tratada con imiquimod 5% crema. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:554-6.