

Mujer de 66 años de edad con lesión en la vulva

Female, 66 years old. Vulvar dermatoses of 2 years of evolution.

Luis Fernando Palma¹, Elsa Bibiana Peña², Rodrigo Restrepo³

1. Médico dermatopatólogo; profesor, Departamento de Patología, Universidad Nacional de Colombia; dermatopatólogo, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médica dermatopatóloga; profesora de Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.
3. Médico dermatopatólogo; jefe, Programa de Especialización en Dermatopatología, Universidad CES; profesor de Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

DIAGNÓSTICO: ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

La enfermedad de Paget fue descrita por Sir James Paget en 1874, como el compromiso epidérmico por parte de un adenocarcinoma. Se clasifica en dos grupos principales, mamaria y extramamaria. La enfermedad de Paget extramamaria fue descrita en 1889 por el dermatólogo inglés Henry Radcliffe Crocker¹.

La enfermedad de Paget extramamaria es una entidad neoplásica rara que compromete principalmente las áreas de la piel ricas en glándulas apocrinas, particularmente los genitales, el periné, la región perianal y la ingle de mujeres mayores. Rara vez se observa en genitales masculinos o axila, y ocasionalmente afecta múltiples sitios².

La enfermedad de Paget extramamaria corresponde a dos tipos de lesiones. La más frecuente es un adenocarcinoma *in situ*, clínicamente caracterizado por prurito pertinaz sobre una mácula o placa eritemato-escamosa. La mayoría de los casos están inicialmente restringidos a la epidermis (enfermedad de Paget extramamaria primaria). La forma menos frecuente es el fenómeno inverso: invasión de la epidermis por parte de un tumor maligno más profundo. Se conoce, entonces, como enfermedad de Paget extramamaria secundaria.

Tanto el aspecto clínico de la lesión como la histología pueden ser muy similares en la forma primaria y en la secundaria asociada a un tumor más profundo, por lo cual el diagnóstico histológico de enfermedad de Paget extramamaria debe ir seguido de un examen detallado del periné y de las estructuras pélvicas, con el fin de descartar un tumor invasor cercano³.

PATOGÉNESIS E HISTOPATOLOGÍA

La enfermedad de Paget extramamaria primaria se ha

considerado clásicamente como un adenocarcinoma *in situ* que probablemente surge de células intraepidérmicas derivadas de los conductos de las glándulas apocrinas.

Histológicamente, se caracteriza por infiltración epidérmica de células neoplásicas con abundante citoplasma pálido o de aspecto mucoso, que frecuentemente son positivas con las coloraciones de PAS y mucina. Los núcleos son grandes con nucléolos prominentes. Estas células se observan en todo el espesor de la epidermis, aisladas o en grupos, y ocasionalmente forman estructuras de aspecto tubular. La epidermis se aprecia engrosada con acantosis e hiperqueratosis. En la dermis se observa escaso infiltrado linfocitario (**FIGURA 1A Y 1B**).

La mayoría de los casos de enfermedad de Paget extramamaria primaria no se asocian inicialmente con otra neoplasia invasora, pero muestran una tasa alta de recurrencia de, aproximadamente, el 30 % después de cirugía, debido a la amplia extensión subclínica de la enfermedad. Hasta el 10 % de los pacientes desarrollan un adenocarcinoma invasor con capacidad de progresar a enfermedad metastásica. En la enfermedad de Paget extramamaria secundaria la enfermedad, es consecuencia de la migración de una neoplasia interna subyacente a la epidermis. Su frecuencia es variable y fluctúa entre el 15 y el 33 % de todos los casos de la forma extramamaria. El pronóstico y el comportamiento a largo plazo son peores que los de la primaria y dependen, en gran medida, del tipo de tumor primario subyacente^{4,5}.

INMUNOHISTOQUÍMICA

La enfermedad de Paget extramamaria primaria es casi siempre positiva para CK7, Ber-EP4, CD23 y EMA. En su forma secundaria con neoplasia maligna interna asociada, puede ser positiva para CK7 y, frecuentemente, es positiva para CK20. En nuestro caso, la lesión fue positiva

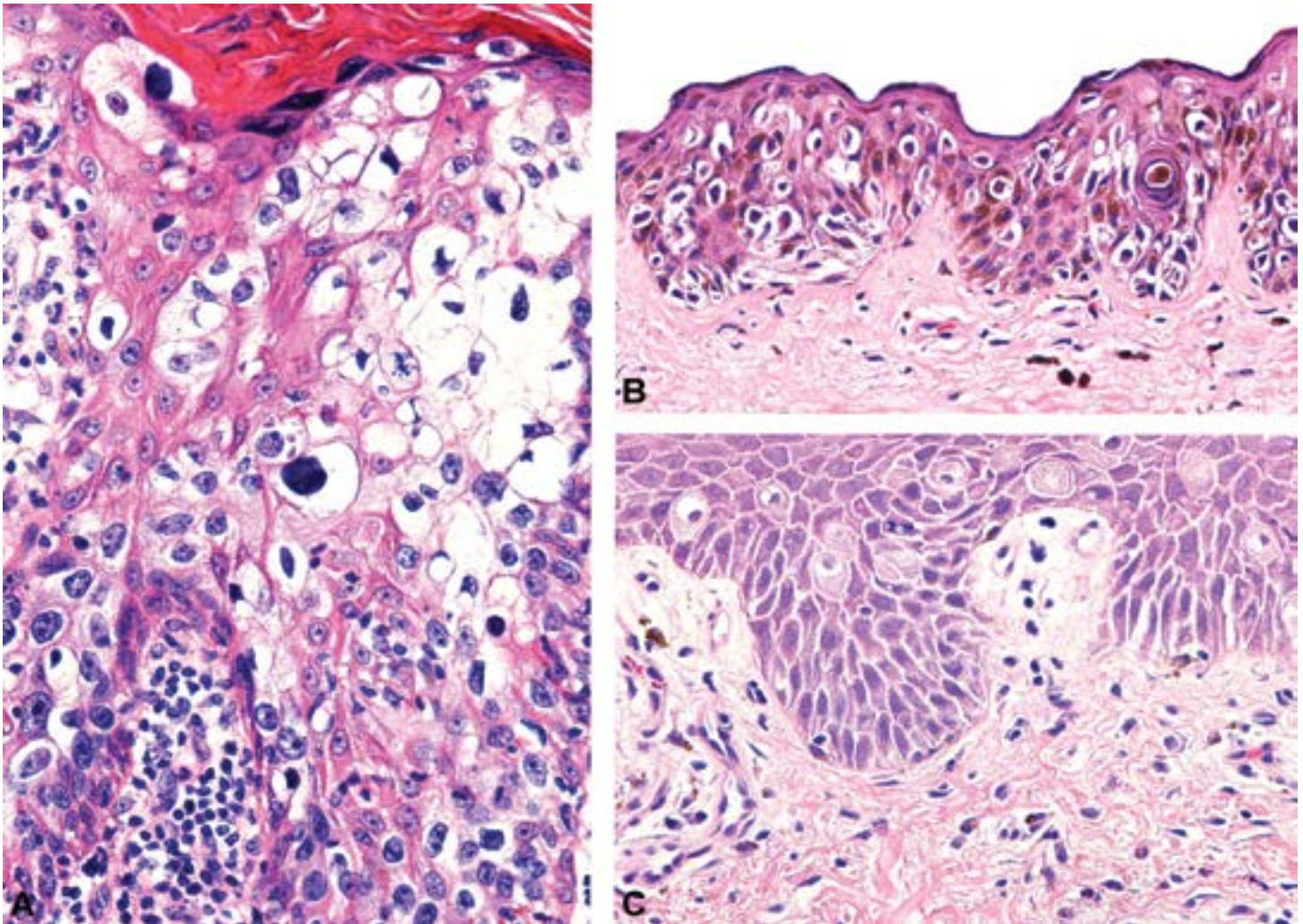


FIGURA 2. Patrón de infiltración epidérmica de tipo pagetoide en enfermedades diferentes a la enfermedad de Paget. **A.** Carcinoma escamocelular *in situ*. **B.** Melanoma *in situ* con diseminación superficial. **C.** Disqueratosis pagetoide en una zona de roce. Hematoxilina y eosina, A: 20X; B y C: 10X.

para CK7 y EMA, y negativa para CK20 (**FIGURA 1A, 1B, 1C**). La GCDFP puede ser también útil ya que usualmente es positiva en la enfermedad de Paget extramamaria primaria y negativa en la secundaria⁶⁻⁸. Puede ser necesario adicionar muchos más marcadores para hacer la infinidad de diagnósticos diferenciales relacionados con una enfermedad de Paget extramamaria primaria o secundaria.

Es importante tener en cuenta que ningún marcador es 100 % específico (CK7 es positiva en células de Merkel y Toker y, a veces, en queratosis actínica con patrón pagetoide). El diagnóstico final se basa más en una combinación de hallazgos clínicos e histológicos, que en un solo dato aislado^{8,9}.

Los diagnósticos diferenciales histopatológicos son muchos e incluyen cualquier tipo de tumor con capacidad de infiltrar la epidermis en un patrón similar al de la enfermedad de Paget. Este fenómeno es tan fre-

cuente que en dermatopatología se conoce como patrón similar al de la enfermedad de Paget o “pagetoide” (**FIGURA 1A Y 1B**). Inclusive, algunas entidades benignas y hasta variantes histológicas normales, pueden llegar a semejar una enfermedad de Paget, (**1C**). Las más importantes son las células claras de Toker, la disqueratosis pagetoide, la papulosis de células claras y la metaplasia mucinosa del epitelio vulvar^{10,11}.

El tratamiento para la enfermedad de Paget extramamaria es la cirugía micrográfica de Mohs, ojalá asociada con inmunohistoquímica (CK7). Puede complementarse con radioterapia o aplicaciones tópicas de imiquimod al 5 % en casos seleccionados. En pacientes con la forma secundaria de esta enfermedad, el tratamiento se centra en el tumor primario^{12,13}.

Finalmente, es importante recordar que el nombre de Paget no solo se asocia con las enfermedades de la piel

descritas, sino con muchas otras entidades, particularmente del aparato locomotor. La más representativa es la enfermedad de Paget de los huesos (osteítis deformante).

Sir James Paget fue para la medicina inglesa lo que fue Rudolf Virchow para la medicina alemana: el fundador de la medicina científica moderna mediante el estudio de las enfermedades a través del microscopio.

REFERENCIAS

1. Lopes Filho LL, Lopes IM, Lopes LR, Enokihara MM, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol*. 2015;90:225-31.
2. Rolón M, Ariza SA, González S, Rueda X. Suplemento especial de Oncología - Enfermedad de Paget extramamaria múltiple. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2008;16:165-7.
3. Delpont ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol*. 2013;54:9-21.
4. Heymann WR. Extramammary Paget's disease. *Clin Dermatol*. 1993;11:83-7.
5. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: Prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:24-7.
6. Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease: A histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:170-9.
7. Sellheyer K, Krahl D. Ber-EP4 enhances the differential diagnostic accuracy of cytokeratin 7 in pagetoid cutaneous neoplasms. *J Cutan Pathol*. 2008;35:366-72.
8. Kohler S, Smoller BR. Gross cystic disease fluid protein-15 reactivity in extramammary Paget's disease with and without associated internal malignancy. *Am J Dermatopathol*. 1996;18:118-23.
9. Lundquist K, Kohler S, Rouse RV. Intraepidermal cytokeratin 7 expression is not restricted to Paget cells but is also seen in Toker cells and Merkel cells. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:212-9.
10. Garijo MF, Val D, Val-Bernal JF. An overview of the pale and clear cells of the nipple epidermis. *Histol Histopathol*. 2009;24:367-76.
11. Böer-Auer A, August C, Falk TM, Jung JE, Kohl K, Metzke D. Benign mucinous metaplasia of the genital mucosa: Histomorphological and immunohistochemical features and criteria for differentiation from extramammary Paget disease. *Br J Dermatol*. 2011;165:1263-72.
12. Wagner G, Sachse MM. Extramammary Paget disease - clinical appearance, pathogenesis, management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9:448-54.
13. Morales CA, Ruiz AL. Enfermedad de Paget extramamaria de la ingle tratada con imiquimod tópico al 5 %. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2014;22:222-8.



FIGURA 3. Sir James Paget (1814-1899) Fuente: Creative Commons. Wellcome Library, London. Photograph. <http://catalogue.wellcomelibrary.org/record=b1161645>