

Enfermedad de Paget extramamaria en varón

Extramammary Paget's disease in male

Marta I Méndez-Fabeiro¹, Beatriz Ubeira-Bao¹, Javier Labandeira-García², José M Suárez-Peñaranda³.

¹Médico de Familia, Centro de Salud Concepción Arenal. Gerencia de Gestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Santiago

²Servicio de Dermatología, ³Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Gerencia de Gestión Integrada de Santiago de Compostela. SERGAS. Santiago

Resumen

La enfermedad de Paget extramamaria es una entidad poco frecuente. Está definida como un carcinoma epidérmico de diferenciación apocrina que se origina en epidermis o secundario a diseminación epidermotropa. Suele presentarse como una lesión eccematiforme de límites bien definidos en zonas ricas en glándulas apocrinas. La gran variedad de entidades médicas con síntomas similares y con una incidencia mayor retrasan su diagnóstico, de ahí la importancia de realizar una biopsia ante cualquier lesión sospechosa.

Palabras clave. Enfermedad de Paget extramamaria. Adenocarcinoma. Glándulas apocrinas.

Abstract

Extramammary Paget's disease is a rare entity. It is defined as an epidermal carcinoma with apocrine differentiation originating in the epidermis or secondary to epidermotropa dissemination. It usually shows as an eczematiform lesion with well defined margins in areas rich in apocrine glands. The wide variety of medical entities with similar symptoms and with a greater incidence delay its diagnosis, hence the importance of performing a biopsy before any suspicious lesion.

Key words. Extramammary Paget's disease; Adenocarcinoma; Apocrine glands

Introducción

La Enfermedad de Paget Extramamaria (EPEM) es una neoplasia intraepitelial poco común, aunque no excepcional. Se presenta clínicamente en forma de lesiones eccematiformes, que simulan cuadros inflamatorios, tumorales o infecciosos, localizándose en áreas cutáneas ricas en glándulas sudoríparas apocrinas, como axilas, zona genital y anal¹. Afecta con más frecuencia a sujetos de raza blanca, entre los 60-70 años de edad, con predominio femenino². Su curso clínico es insidioso e inespecífico, lo que suele suponer un retraso en el diagnóstico. Existen dos formas de EPEM: primaria y secundaria. Para su diagnóstico es necesaria la confirmación anatómo-patológica; posteriormente se debe realizar un estudio de extensión que varía en función de la localización y características de la lesión.

Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 49 años, con antecedentes personales de síndrome de apnea obstructiva del sueño, fisuras anales, hemorroides y un episodio de prostatitis aguda hace dos años. Está en tratamiento con bisoprolol 2.5 mg/día por taquicardia sinusal. No presenta antecedentes familiares de interés ni alergias medicamentosas conocidas. Acude a consulta del centro de salud por una lesión escrotal pruriginosa de días de evolución. Se visualiza una placa eritematosa de 2 cm de diámetro que impresiona de lesión micótica (Tiña cruris), pautándose ketoconazol tópicamente. Ocho meses después vuelve a consultar por persistencia de la lesión, donde además del eritema se aprecia descamación superficial con áreas exudativas impetiginizadas. Ante la sospecha clínica de liquen escleroatrófico, se inicia tratamiento tópico con metilprednisolona aceponato 0,1%. Debido a la tórpida evolución se solicita interconsulta con el servicio de Dermatología, que trata la lesión como psoriasis invertida con un corticoide tópico de alta potencia (propionato clobetasol 0.05%).

Nueve meses después el paciente acude a consulta por aumento del tamaño de la lesión e intensificación del prurito. En la exploración se

confirma dicho aumento (4 cm de diámetro) con extensión a región inguinal (Figura 1). Se realiza nueva consulta a Dermatología para realizar biopsia de la lesión que confirma Enfermedad de Paget, sin poder determinar si se trata de una EPEM primaria o secundaria. El estudio histológico muestra hiperplasia de la epidermis con hiperqueratosis focalmente intensa. Existen células atípicas en la epidermis, más abundantes en la mitad inferior y que están distribuidas de manera irregular (Figura 2). El estudio inmunohistoquímico demuestra positividad para citoqueratina 18, 7 y CEA, y negatividad para citoqueratina 5/6, 20 y 34betaE12.

Figura 1. Placa eritematosa descamativa de bordes bien delimitados en región escroto-inguinal.



Se solicitan bioquímica, hemograma, marcadores tumorales (antígeno prostático específico [PSA] y antígeno carcinoembrionario [CEA]), ecografía abdomino-pélvica e interconsulta con los servicios de Digestivo y Urología para realizar estudio de extensión y descartar neoplasia asociada y con Cirugía Plástica para valoración quirúrgica.

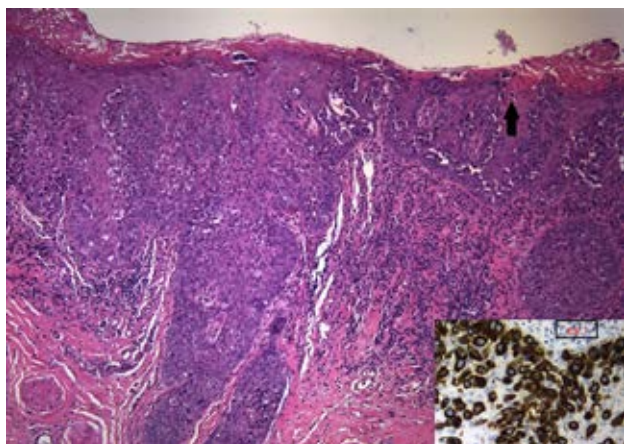
Los análisis no muestran alteraciones salvo elevación del PSA total

Correspondencia: marta.isabel.mendez.fabeiro@sergas.es

Como citar este artículo: Méndez-Fabeiro MI, Ubeira-Bao B, Labandeira-García J, Suárez-Peñaranda JM. Enfermedad de Paget extramamaria en varón. *Galicia Clin* 2014; 75 (4): 195-197

Recibido: 26/02/2014; Aceptado: 30/06/2014

Figura 2. Tinción con hematoxilina eosina: se aprecian células atípicas (flecha), con crecimiento intraepidérmico que reemplazan a los queratinocitos normales. En el recuadro se muestra tinción inmunohistoquímica con CK 7, que tiñe células de Paget, pero no queratinocitos.



(5.02 ng/mL), con un cociente PSAlibre/PSAtotal de 0.14 y un CEA de 3.7 ng/mL. La ecografía abdomino-pélvica muestra esteatosis hepática, y una glándula prostática de aproximadamente 35 mm en su diámetro anteroposterior que impronta en vejiga urinaria, con un área de calcificación en la parte anterior del parénquima prostático. La colonoscopia y la cistoscopia no mostraron ninguna alteración.

La intervención quirúrgica se realiza sin incidencias, y el resultado anatómico-patológico de la pieza confirma que se trata de una Enfermedad de Paget con focos de microinvasión dérmica incipiente, obteniéndose márgenes quirúrgicos libres de lesión y sin afectación ganglionar.

Por el antecedente de prostatitis asociada a elevación del PSA se trata con cotrimoxazol 1600 mg/día y serenoa repens 320 mg/día. Tras un mes de tratamiento se mantienen valores elevados de PSA (6.61 ng/mL), realizándose biopsia prostática transrectal en la que se objetiva un adenocarcinoma de próstata grado 6 de Gleason (3+3) en uno de los cilindros. Se valoran las alternativas terapéuticas (braquiterapia, prostatectomía, vigilancia) analizando el balance beneficio/riesgo de las mismas con el paciente y se decide adoptar una actitud de vigilancia activa³⁻⁵, con monitorización trimestral de valores de PSA. Un año más tarde, con PSA 5.18 ng/mL, se realiza nueva biopsia prostática que muestra únicamente en dos cilindros focos de elementos glandulares atípicos que conservan parcialmente las células basales, no existiendo datos de malignidad en el resto de cilindros, manteniéndose la misma actitud de seguimiento del paciente.

Discusión

El primer caso de Enfermedad de Paget extramamaria, descrito por Crocker en 1889, se trataba de un varón con lesión en área genital⁶. La forma primaria de la EPEM 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 distancia¹.

Clínicamente comienza de manera insidiosa, con sintomatología inespecífica que puede persistir durante meses o años, lo que supone un retraso de diagnóstico, siendo el promedio de un año

desde el inicio de los síntomas. Predominan placas eritematosas o parduzcas, ocasionalmente eccematosas, que pueden provocar prurito, dolor, escozor o ser asintomáticas. Cuando la enfermedad progresa, puede generar lesiones ulceradas, vegetantes o nodulares¹.

La histopatología se caracteriza por la presencia de las llamadas células de Paget², 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 inmunohistoquímica⁷ permite orientar la naturaleza primaria o secundaria de la enfermedad, pero es necesario un posterior estudio de extensión (Tabla 1).

Tabla 1. 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.

Su localización más frecuente es la vulva¹ (65% de las EPEM), y se deben descartar posibles neoplasias asociadas: cérvix, vagina, recto, hígado, vejiga y mama. La segunda localización en orden de frecuencia (20%) es la zona perianal, en la que se descartará neoplasia a distancia de recto, gástrica, mamaria o uretral. La tercera localización más frecuente es en el aparato genital masculino (14%), asociándose en un 11% de los casos a neoplasia prostática, vesical, testicular, uretral o renal.

La cirugía es la primera opción terapéutica⁸. Aunque se realice una extirpación amplia, el índice de recurrencia puede alcanzar el 25%, que se puede reducir al 10% si se realiza una cirugía micrográfica de Mohs⁹, dado que en este tipo de cirugía se evalúan cuidadosamente los márgenes operatorios⁸⁻¹⁰. Un aspecto negativo de la cirugía es la morbilidad o los defectos funcionales y estéticos que las extirpaciones pueden suponer para el paciente. La radioterapia es otra opción terapéutica, mejor tolerada pero con mayor tasa de recurrencia (50%). El láser de CO2 tiene el inconveniente de ser muy doloroso y presentar un elevado índice de recurrencias. El tratamiento tópico (Imiquimod)¹¹ o la terapia fotodinámica pueden ser alternativas en determinados casos, como pacientes con una esperanza de vida limitada o que no deseen someterse a la cirugía¹².

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. El diagnóstico diferencial es amplio^{1,2,7} (Tabla 2) 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) o la psoriasis invertida (con frecuencia existen antecedentes de psoriasis y afectación de varios pliegues).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de enfermedad de Paget extramamaria.

Entidades	Características diferenciales
Ecema crónico	Respuesta a corticoides, con recidiva tras retirada
Liquen escleroatrófico	Lesiones blanquecinas, induradas y erosiones superficiales
Candidiasis	Buena respuesta a antimicóticos
Psoriasis invertida	Antecedentes de psoriasis, afectación de varios pliegues
Melanoma pagetoide	Antecedente de exposición solar
Pénfigo benigno familiar de Haley-Haley	Antecedente familiar 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

Su pronóstico depende de dos factores: la profundidad de la invasión del tumor primario y la presencia o no de tumor asociado. La supervivencia media a los 5 años de la EPEM primaria limitada a epidermis es superior al 90%. El pronóstico empeora cuando las células sobrepasan la epidermis o cuando se trata de una EPEM secundaria¹.

El seguimiento periódico^{2,8,12} debe realizarse tanto en el paciente con EPEM primaria como en el que presenta neoplasias asociadas, y de manera especial cuando la EPEM afecta a la región perianal o genitales masculinos, debido al elevado índice de recurrencia.

La EPEM es una enfermedad infradiagnosticada por su baja incidencia y la variedad de entidades con clínica similar. Ante cualquier dermatosis crónica en región inguinal o axilar de aspecto eccematoso y prurito persistente, que no se resuelve después de seis semanas, se debe realizar una biopsia de la lesión para estudio anatomopatológico.

Bibliografía

1. Sánchez-Sánchez JM, Molinero-Caturla, JA, Ferreres-Riera JR et al. Enfermedad de Paget extramamaria. *Semergen*, 2011; 37(9):504-7.
2. Martín González B, Pitarch Bort G. La enfermedad de Paget extramamaria. *Piel*, 2006; 21(7):332-5.
3. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2007; 177:2106-31.
4. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Actas Urol Esp*. 2011; 35:501-14.
5. 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*. 2010; 8:162-200.
6. Crocker HR. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans Pathol Soc Lond*. 1889; 40: 187-91.
7. Ligia Aranibar, JA, Ramírez C. Enfermedad de Paget, diferentes formas de una misma enfermedad. *Piel* 2012; 27:178-81.
8. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky, A et al. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. *J Am Coll Surg* 2003; 196:45-50.
9. Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:767-73
10. Wagner G, Sachse MM. Extramammary Paget disease - clinical appearance, pathogenesis, management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 4:1-7.
11. Martorell A, Sanmartín O, Escutia B, Guillén C. Imiquimod tópico al 5% como alternativa terapéutica en la enfermedad de Paget extramamaria primaria. *Piel*. 2009; 24:568-71.
12. Renaud-Vilmer C, Cavalier-Balloy L, Moguelet P et al. Maladie de Paget du scrotum d'évolution métastatique. *Ann Dermatol venerol*. 2012; 139: 387-90.