

Enfermedad de Paget extramamaria: a propósito de un caso con respuesta parcial al tratamiento con imiquimod

Extramammary Paget's disease: report of a case with partial response to treatment with imiquimod

María Ferrari,¹ Sabrina Meik,¹ Myriam Alperovich,¹ María Cristina Kien² y Alejandra Abeldaño³

RESUMEN

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es una neoplasia poco frecuente de la piel que afecta preferentemente áreas ricas en glándulas sudoríparas como la vulva, la región perianal y el escroto. Presenta similitud clínica e histológica con la enfermedad de Paget de la mama y a menudo se asocia con carcinoma aneal o visceral subyacente.

Comunicamos el caso de un paciente de sexo masculino, de 85 años de edad, con antecedente de adenocarcinoma prostático, que presentó una lesión inguino-escrotal con hallazgos histopatológicos compatibles con enfermedad de Paget extramamaria. Se indicó tratamiento con imiquimod al 5% crema tres veces por semana, con mejoría clínica significativa pero con persistencia histológica de la lesión luego de seis meses de tratamiento (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(3): 205-208).

Palabras clave:

enfermedad de Paget extramamaria, carcinoma, imiquimod.

ABSTRACT

Extramammary Paget disease (EMPD) is a rare neoplasm that mainly affects skin areas rich in sweat glands such as vulva, perianal region and scrotum.

It shows clinical and histological similarities to Paget's disease of the breast and is often associated with underlying adnexal or visceral carcinoma.

We report the case of a male patient, 85 years old, with a history of prostate adenocarcinoma, who had inguinoscrotal injury with histopathological findings consistent with extramammary Paget's disease. Treatment with imiquimod 5% cream three times a week showed a significant clinical improvement but a persistent histological lesion was detected after six months of treatment (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(3): 205-208).

Keywords:

extramammary Paget's disease, carcinoma, imiquimod.

Fecha de recepción: 24/04/2013 | Fecha de aprobación: 24/05/2013

¹ Médica dermatóloga

² Médica dermatóloga, jefa de la Sección Dermopatología

³ Jefa a cargo de la Unidad de Dermatología

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Corbeta Pi y Margall 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: María Ferrari, J. F. Seguí 3728 6 D, CABA. meryferribas1@hotmail.com



Foto 1. Placa eritematosa con sector erosivo en pliegue inguinal izquierdo y escroto homolateral.

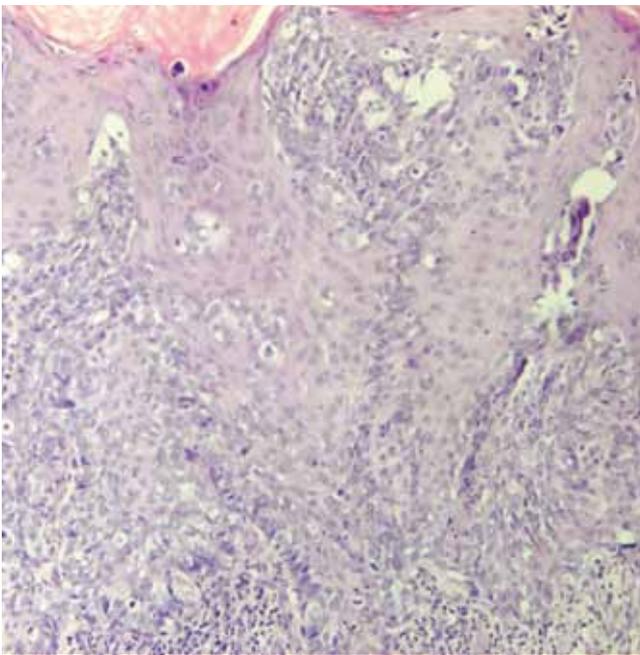


Foto 2. (H-E 100x) Neoplasia intraepidérmica constituida por células de citoplasma amplio y claro (células de Paget), que se disponen en forma aislada o formando grupos en todo el espesor de la epidermis.

Caso clínico

Paciente de 85 años, de sexo masculino, que consultó por una lesión en pliegue inguinal izquierdo de años de evolución, levemente pruriginosa.

Antecedentes de enfermedad actual: dos meses de tratamiento con antimicóticos tópicos y orales, sin mejoría.

Examen físico: eritema y erosión en pliegue inguinal izquierdo y escroto homolateral. Lesión tumoral adyacente a la zona erosiva en escroto izquierdo (foto 1).

Antecedentes personales: adenocarcinoma de próstata diagnosti-

cado dos años previos a la consulta (en México, país de origen). Recibió tratamiento no quirúrgico (el paciente no recordaba cuál).

Estudios complementarios: adjuntaba resultado de biopsia prostática previa: adenocarcinoma de próstata moderadamente diferenciado.

Controles de antígeno prostático específico (PSA) posteriores al tratamiento: normales.

Laboratorio: anemia, eritrosedimentación elevada (42 mm).

Sangre oculta en materia fecal (SOMF): positiva.

Pendientes nuevos estudios solicitados por urología y gastroenterología.

Se realizaron dos biopsias por punch de la lesión eritematoerosiva inguinal que informaron adenocarcinoma in situ con caracteres de enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) (foto 2).

Inmunohistoquímica: CK 7 (+) (foto 3), CK 5 y 6 (-), proteína S-100 (-).

Se observó también positividad en la técnica de PAS.

Inició tratamiento con imiquimod al 5% crema tres veces por semana durante seis meses, con mejoría clínica significativa (más del 80% de la lesión) a partir del segundo mes (foto 4).

Se realizó biopsia control luego de dos meses de finalizado el tratamiento, que informó persistencia de EPEM. Inició un segundo ciclo de imiquimod tópico cinco veces por semana, el cual cumplió en forma irregular.

El paciente evolucionó con hematuria, concurrió al control con deterioro del estado general, pérdida de peso y dolores óseos. Al examen físico dermatológico presentaba en región escrotal izquierda una placa eritematosa de 2,5 cm de diámetro que asentaba sobre una mácula hipopigmentada residual.

Posteriormente retornó a su país de origen para completar los estudios diagnósticos de su enfermedad prostática, motivo por el cual no continuó en seguimiento por nuestro servicio.

Comentarios

La enfermedad de Paget es un adenocarcinoma intraepidérmico poco frecuente que se presenta en el complejo areola-pezones (asociado a carcinoma ductal de mama) o en su forma extramamaria en áreas ricas en glándulas apocrinas como la anogenital, la perineal y la axilar.¹

Se manifiesta entre los 50 y 60 años, predomina en el sexo femenino, con una relación de 2,4:1^{1,2} y afecta sujetos caucásicos en más del 95% de los casos.¹

Clínicamente comienza en forma insidiosa con prurito, ardor, dolor, o con la aparición de placas eritematosas, eccematosas o erosivas, bien delimitadas,³ que en ocasiones presentan islotes blanquecinos o grisáceos.⁴ Es frecuente la historia prolongada de tratamientos infructuosos interpretados como eccema e intertrigo micótico en el área afectada,⁵ como ocurrió en nuestro paciente. El prurito es el síntoma más frecuente (70% de los casos)^{6,7} y puede preceder a la detección clínica de la lesión.¹

Dentro de la amplia lista de diagnósticos diferenciales clínicos se incluyen²: eccemas, dermatofitosis, eritrasma, psoriasis, liquen escleroso y atrófico, linfoma cutáneo de células T, carcinoma basocelular multicéntrico, melanoma de extensión superficial y enfermedad de Bowen, entre otros.

A diferencia de la enfermedad de Paget mamaria, la extramamaria se relaciona con cáncer anexial subyacente en el 24 al 33% de los casos y con cáncer visceral a distancia en el 12 al 15%.¹ Entre estos últimos se describen el carcinoma de próstata, rectal, anal, vesical, renal, testicular, cervical, uretral, mamario y de estómago.⁸

La penetración dérmica y las metástasis a distancia son raras. Algunos autores han clasificado a la EPEM en dos categorías:^{4,5,9}

- **Primaria:** origen intraepidérmico con o sin infiltración dérmica (forma epitelial in situ). Ausencia de neoplasia visceral asociada.
- **Secundaria:** 1) forma epitelial asociada con un carcinoma anexial; 2) origen en un carcinoma urogenital, intestinal o en localizaciones distantes (páncreas, mama, vesícula biliar), con invasión intraepidérmica. Peor pronóstico.

La búsqueda de neoplasia es de suma importancia en esta entidad. Se recomienda un seguimiento a largo plazo de todos los pacientes en los que los exámenes complementarios hayan descartado la asociación con una neoplasia maligna in situ o a distancia, principalmente los que presentan localización perianal o genital, debido a que se pueden encontrar carcinomas viscerales regionales meses o años después del tratamiento. Debido a esto, la forma primaria tiene buen pronóstico si se descarta neoplasia asociada con el seguimiento de años. En más del 50% de los casos no se observa ningún proceso maligno subyacente.² La clave diagnóstica consiste en un alto índice de sospecha.

En la histopatología se observa una neoplasia intraepidérmica constituida por células de citoplasma amplio y claro, con núcleos grandes pleomórficos, en ocasiones nucléolos prominentes y presencia de mitosis atípicas. Específicamente en la EPEM las células neoplásicas contienen grandes cantidades de mucina de tipo sialomucinas, que se confirman con técnicas de histoquímica, al evidenciar la positividad en las coloraciones de mucicarmín, alcian blue a pH 2,5, hierro coloidal de Hale y el método de PAS con resistencia a la diastasa.²

Los estudios de inmunohistoquímica muestran positividad en las células de Paget para CEA, CK7, antígeno epitelial de membrana y CA 15,3, entre otros. Las células tumorales son negativas para citoqueratina 20, proteína S-100 y CD 44.²

Entre los diagnósticos diferenciales histopatológicos se deben considerar el melanoma de extensión superficial y los carcinomas espinocelulares in situ tipo enfermedad de Bowen. En estos casos la inmunohistoquímica es de gran valor para aclarar el diagnóstico, puesto que estas últimas lesiones son negativas para las coloraciones de mucinas. Además, el carcinoma espinocelular presenta una expresión inversa a la EPEM para las

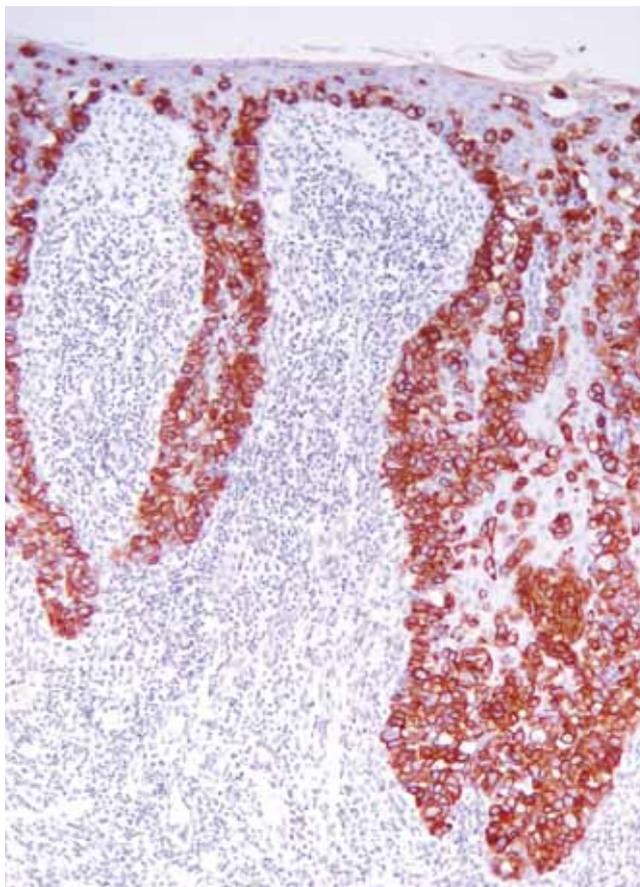


Foto 3. CK 7 (+).



Foto 4. Mejoría clínica de la lesión (más del 80%) luego de dos meses de tratamiento.

CK 7 y 20, mientras que en el melanoma se observa positividad para marcadores como proteína S-100 y HMB-45.² También puede ser de utilidad para determinar si la enfermedad de Paget se encuentra asociada a una neoplasia. De todas maneras, se requiere un panel expandido de inmunohistoquímica para diferenciar la forma primaria de la secundaria, y este método resulta muy dificultoso cuando la EPEM se encuentra asociada a tumores uroteliales o prostáticos.⁹ En nuestro caso, debido a los antecedentes y a la clínica del paciente, existe una alta sospecha de asociación de la EPEM con el adenocarcinoma de próstata, pero no se observó en la histopatología invasión intraepitelial por el mismo. Cabe mencionar también que el paciente tenía pendientes estudios para descartar neoplasia intestinal debido a anemia y SOMF positiva.

La EPEM es una neoplasia de difícil tratamiento dada su probable malignidad subyacente y la alta tasa de recurrencias.⁷ En caso de enfermedad cutánea sin carcinoma asociado, el tratamiento recomendado es la escisión local amplia con margen, pero debido a que suele ser un proceso multicéntrico, existe una alta tasa de recurrencia.^{4,10} Existen otras modalidades terapéuticas: cirugía micrográfica de Mohs (menores tasas de recurrencia), criocirugía, ablación con láser de CO₂, terapia fotodinámica, interferón alfa-2b intralesional, 5 fluoruracilo e imiquimod tópicos y radioterapia primaria o adyuvante.^{4,10} En los casos de carcinoma asociado se recomienda tratamiento del mismo, quirúrgico, quimioterápico y/o radioterápico.^{4,10} Recientemente el tratamiento con imiquimod tópico ha sido comunicado como una exitosa terapia alternativa. Es una opción mínimamente invasiva, que evita la pérdida de tejido y la funcionalidad anatómica. Resulta útil en pacientes con enfermedad avanzada, o en los que la cirugía se encuentra contraindicada. La morbilidad del tratamiento es baja y además presenta la ventaja de la autoaplicación.¹¹⁻¹³

Existen casos en la literatura de EPEM perineal y genital tratados con imiquimod en régimen de tres veces por semana por un período que oscila entre las 6 y 16 semanas, con mejoría clínica e histológica.¹⁰ Burgos *et al.* comunicaron el caso de un paciente que presentó regresión clínica pero persistencia histológica de la neoplasia luego de un año de tratamiento con imiquimod.⁷ Los efectos adversos más frecuentes incluyen irritación local, eritema, erosión superficial, prurito y dolor.¹⁴ En este caso, debido al antecedente y condición clínica del paciente, se optó por realizar tratamiento tópico con imiquimod, con muy buena respuesta clínica luego del primer ciclo de seis meses, pero con persistencia de lesión a nivel histológico. No logró completarse el segundo ciclo de tratamiento debido a que retornó a su lugar de procedencia.

Conclusión

El interés de esta comunicación radica en aportar un nuevo caso de una patología poco frecuente, que plantea múltiples

diagnósticos diferenciales clínicos e histológicos, y que requiere un seguimiento estricto a largo plazo. Destacamos la importancia de la alta sospecha clínica para su diagnóstico temprano y de la realización de estudios complementarios en búsqueda de neoplasia subyacente, debido a que el pronóstico difiere en estos casos. Remarcamos también la infrecuente asociación de la lesión inguino-escrotal con el adenocarcinoma de próstata, si bien en nuestro paciente no pudo confirmarse la misma, y la buena respuesta clínica al primer ciclo de imiquimod tópico, a pesar de la persistencia histológica de la enfermedad.

Bibliografía

1. Vilcahuamán V, Pacheco M, Carbajal L. Enfermedad de Paget extramamaria de escroto, *Folia Dermatol. Peruana*, 2009, 20: 40-44.
2. Fierro E, Jaramillo R, Castellanos H, Acosta J *et al.* Enfermedad de Paget extramamaria de localización escrotal, *Rev. Asoc. Colomb. Dermatol.*, 2003, 11: 255-258.
3. Cabrera H.N, Baschiera V.V, Sánchez G.F. Enfermedad de Paget extramamaria. Estudio de cinco casos, *Dermatol. Argent.*, 1997, 3: 33-36.
4. Bustos A.V, Jaurigoity M.E, Gareis M.C, Cordo M. C., *et al.* Enfermedad de Paget extramamaria, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2004, 54: 217-220.
5. Rojas Bilbao E.A., García S.M. Enfermedad de Paget extramamaria primaria de escroto, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2004, 54: 177-180.
6. Torre A.C., Subizar D, González Ramos M.C., ENZ P. A., *et al.* ¿Eccema vulvar crónico?, *Rev. Hosp. Italiano*, 2008, 28: 93-94.
7. Burgos G, Sehtman A, Tous V, Dèves A., *et al.* Enfermedad de Paget extramamaria. Tratamiento con imiquimod, *Act. Terap. Dermatol.*, 2006, 29: 116-120.
8. Hilliard N.J., Huang C., Andea A. Pigmented extramammary paget's disease of the axilla mimicking melanoma: case report and review of the literature, *J. Cutan. Pathol.*, 2009, 36: 995-1000.
9. Perrotto J, Abbot J.J., Ceilley R.I., Ahmed I., *et al.* The role of immunohistochemistry in discriminating primary from secondary extramammary Paget disease, *Am. J. Dermatopathol.*, 2010, 32: 137-143.
10. Zampogna J.C., Flowers F.P., Roth W.I., Hassenein A. M. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 47: 229-235.
11. Yeh M.H., Hu S.L. Treatment of double ectopic extramammary Paget's disease of bilateral chest with imiquimod 5% cream, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2007, 21: 997-999.
12. Wang L.C., Blanchard A., Judge D.E., Lorincz A. A., *et al.* Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 769-772.
13. Sendagorta E, Herranz P, Feito M, Ramírez P. *et al.* Successful treatment of three cases of primary extramammary Paget's disease of the vulva with imiquimod proposal of a therapeutic schedule, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2010, 24: 490-492.
14. Badgwell C., Rosen T. Treatment of limited extent extramammary Paget's disease with 5 percent imiquimod cream, *Dermatol. Online J.*, 2006, 27; 12: 22.