

Enfermedad de Paget extramamaria en escroto

Extramammary Paget's disease of the scrotum

Valeria del Coro¹, Georgina Porfiri¹, Graciela Cesarios², Adriana Bergero³, Ramón A. Fernández Bussy⁴

Resumen

El Paget extramamario es una neoplasia intraepitelial infrecuente, que se localiza preferentemente a nivel vulvar o perianal y escasamente en genitales masculinos.

Presentamos un paciente de sexo masculino de 74 años, que consultó por una placa eritematosa, pruriginosa, de más de cuatro meses de evolución, localizada en escroto. A través del estudio histopatológico se llega al diagnóstico de enfermedad de Paget extramamaria (EPEM).

Nos motiva publicar este caso la baja frecuencia de esta patología (Dermatol Argent 2010;16 Supl 2:15-18).

Palabras clave: enfermedad de Paget extramamaria, Paget extramamario escrotal.

Abstract

Extramammary Paget's disease (EMPD) is an uncommon intraepithelial tumor, arising most frequently on the vulva and the perianal region, and less frequently on the male genitalia.

A 74-year old man consulted with a history of a pruritic erythematous skin rash of the scrotum of four months duration. Physical examination showed a sharply demarcated erythematous lesion involving the scrotum. Histological examination disclosed extramammary Paget's disease with inguinal metastasis (Dermatol Argent 2010;16 Supl 2:15-18).

Key words: extramammary Paget's disease of scrotum; extramammary Paget's disease.

Fecha de recepción: 25/8/2009 | **Fecha de aprobación:** 17/9/2009

1. Médica dermatóloga, Servicio de Dermatología, Hospital Centenario de Rosario.
2. Profesor Adjunto, Cátedra de Dermatología, Universidad Nacional de Rosario (UNR).
3. Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Dermatología, UNR. Anatomopatóloga de Servicio de Dermatología, Hospital Centenario de Rosario.
4. Profesor Titular de Dermatología, UNR. Jefe de Servicio de Dermatología, Hospital Centenario de Rosario.

Correspondencia

Dr. Ramón A. Fernández Bussy. Córdoba 2392 3°. (2000) Rosario, Provincia de Santa Fe, Rep. Argentina.

Caso clínico

Varón de 74 años, que consultó por una lesión de aspecto eczematoso, de bordes netos, redondeada, de 3 cm de diámetro, localizada en escroto, pruriginosa, exudativa, de más de 4 meses de evolución, por la cual recibió tratamientos con antibióticos, antimicóticos y corticoides tópicos, sin resolución (**Fotos 1 y 2**). El paciente no presentaba antecedentes patológicos de jerarquía.

Al examen físico no se palpaban adenopatías regionales y la exploración física general fue normal.

Exámenes complementarios

Estudio anatomopatológico: epidermis con acantosis, con presencia, a diferentes niveles de la epidermis, de células grandes con citoplasma claro y núcleo excéntrico, con tinción de PAS positiva (**Fotos 3 y 4**).

Diagnóstico: Paget extramamario.

Estudio inmunohistoquímico: vimentina (-); citoqueratina 7 (+) focal; citoqueratina 20 (+) focal; CAM 5,2 (+); HMB 45 (-); MELAN A (-); S-100 (-).

Analítica basal de sangre y orina normal.

Radiografía de tórax normal.

Examen urológico: antígeno prostático específico, ecografía vesicoprostatica, renal y testicular, normales.

Examen gastrointestinal, sin particularidades (ecografía abdomino-pelviana).

Tratamiento. Se realiza extirpación quirúrgica total de la lesión con margen de 1 cm.

Evolución. Luego de un período de 8 meses de seguimiento, el paciente no presentó signos de enfermedad recurrente.

Comentario

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) fue descrita por primera vez por Crocker en 1889, quien presentó el primer caso de localización en pene y escroto. Adopta este nombre por la semejanza clínica e histopatológica con las lesiones de enfermedad de Paget mamaria descrita en 1874 por el patólogo cirujano inglés Sir James Paget.¹

Si bien la localización en escroto es la más frecuente en el sexo masculino, se encuentran muy pocos casos comunicados en la literatura.²

Es una entidad neoplásica poco frecuente que se presenta alrededor de los 60 años, con un espectro entre 35 y los 86 años, en una serie combinada de 105 pacientes. Ocurre más frecuentemente en el sexo femenino.³

Se presenta como placas eccematosas, eritematosas, descamativas, pruriginosas, a veces ulceradas y ocasionalmente como un tumor palpable. Crecen lentamente con una duración de los síntomas variable entre 1 mes y 30 años. Esto se debe a que muchas veces se confunde el diagnóstico con otras patologías clínicamente parecidas de presentación más habitual: psoriasis, eccemas, neurodermitis, dermatoficias.⁴

Asienta electivamente donde hay glándulas sudoríparas apocrinas, y el sitio más frecuente es la región vulvar. En el hombre predomina en el área anogenital. También se han descrito casos de EPEM en axilas, párpados, conducto auditivo externo, pubis, muslo y ombligo. Existen localizaciones ectópicas, que ocurren donde no se hallan habitualmente glándulas apocrinas, como nalgas, parte lateral de dorso, parte inferior de tórax.⁵

La EPEM a veces se comporta como un adenocarcinoma con diferenciación apocrina que comienza en la epidermis (EPEM primaria) y otras veces como un adenocarcinoma de un órgano contiguo que se extiende a la epidermis (EPEM secundaria). Las características clínicas de la EPEM primaria y secundaria son similares.

Los hallazgos histopatológicos permitirían diferenciar estas dos entidades.⁶

El estudio histológico muestra en epidermis células de citoplasma amplio y pálido PAS positivo, con núcleo excéntrico y nucléolo prominente, aisladas o en acúmulos, que son las características células de Paget. Éstas



Foto 1. Lesión eritematosa, de aspecto eccematoso, en base de pene y escroto.

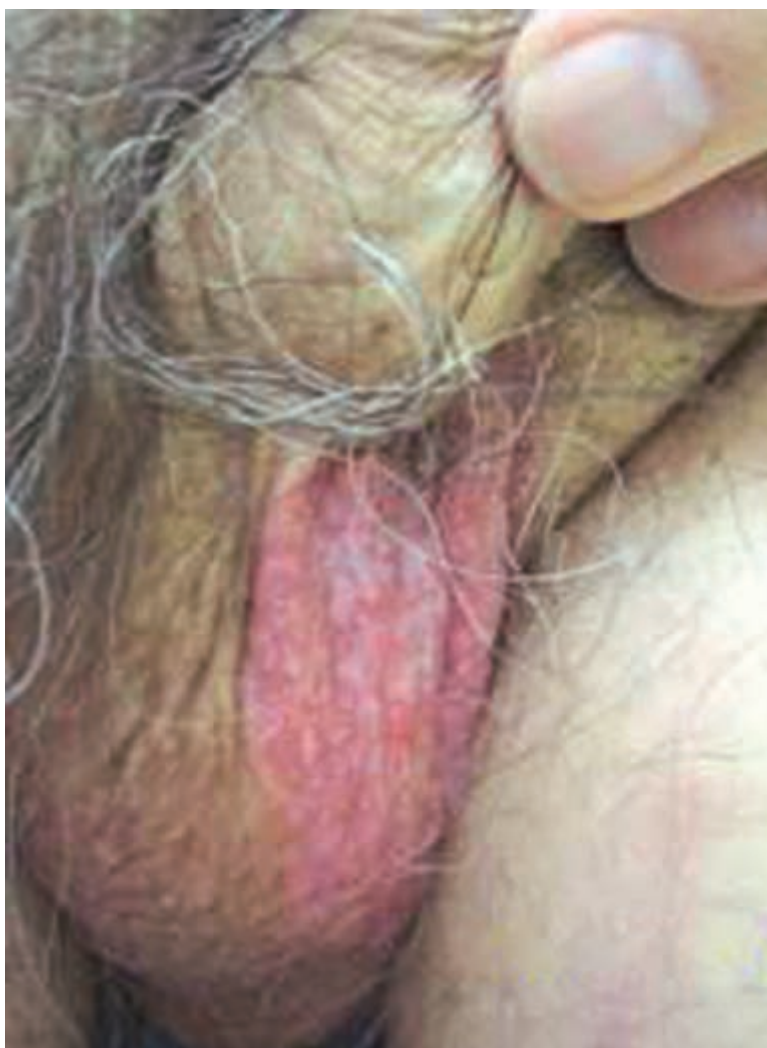


Foto 2. Lesión eritematosa de aspecto eccematoso en escroto.

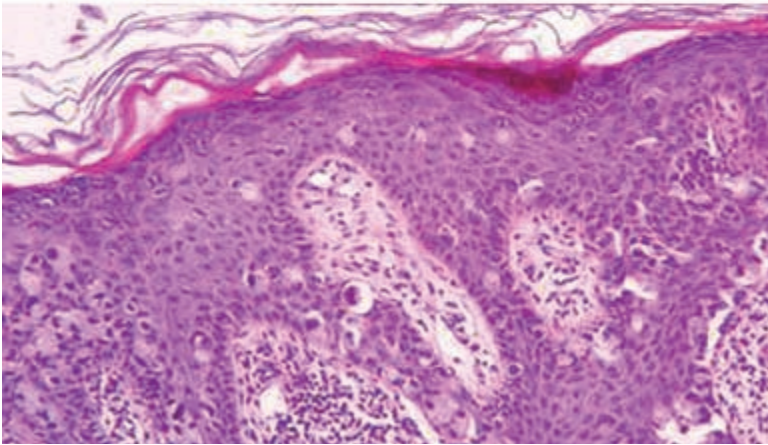
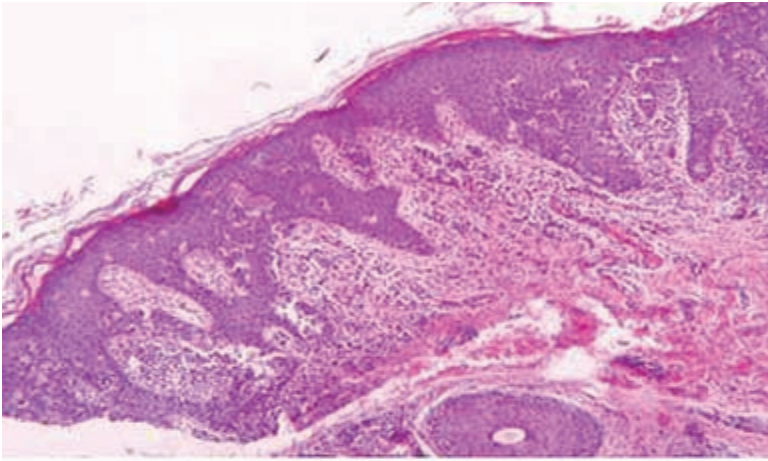


Foto 3. Epidermis acantótica con células claras y grandes; a mayor aumento se observan, a distintos niveles del epitelio, células grandes con citoplasma claro, atípicas.

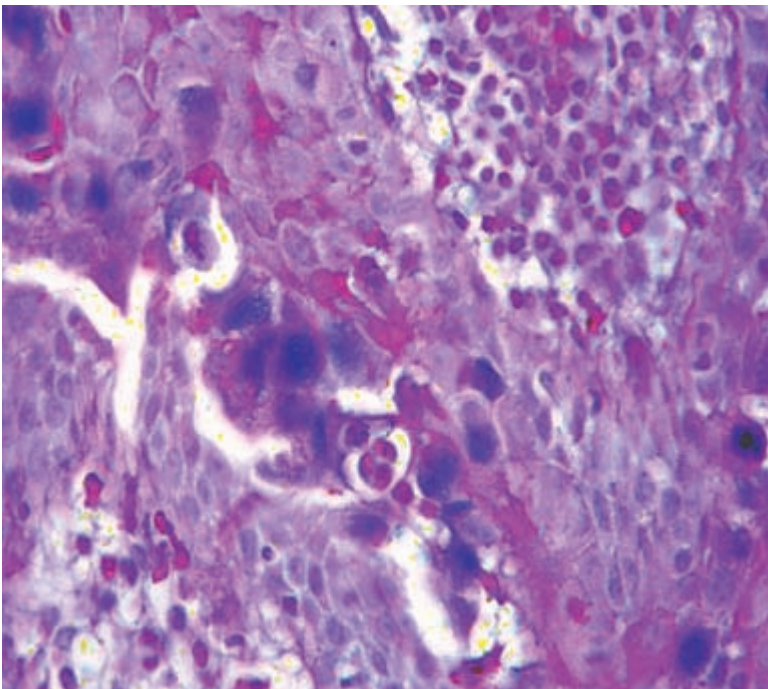


Foto 4. Se observan grupos de células neoplásicas con núcleo hiper cromático y citoplasma con gránulos PAS (+), característico de las células de Paget.

pueden estar en la vaina epitelial externa del pelo, en glándulas sebáceas, apocrinas, ecrinas. Sin embargo, puede ocurrir que sólo estén limitadas a la epidermis, en algunos casos sin compromiso obvio de estructuras anexiales subyacentes. En tanto estas células permanezcan limitadas a la epidermis y al epitelio de los anexos, el carcinoma es *in situ*.³ El citoplasma pálido de las células de Paget contiene sialomucina, que se tiñe con mucicarmín, alcian Blue (pH 2,5), PAS positivo, hierro coloidal, fuscina aldehído (pH 1,7).

La patogenia de la EPEM es motivo de controversias. Las tres teorías para explicar el origen de las células de Paget son:

- Deriva de un adenocarcinoma que se origina en forma multifocal en células pluripotenciales en la epidermis.
- Deriva de un adenocarcinoma *in situ* de una glándula sudorípara subyacente, con migración ductal hacia la epidermis.
- Deriva de un efecto multicéntrico de un estímulo carcinogénico sobre la epidermis, las estructuras anexiales subyacentes y los órganos vecinos.

Los estudios de inmunohistoquímica (IHQ) caracterizan las células de Paget como glandulares, que demuestran positividad para: ErB-2, citoqueratina 7, citoqueratina de bajo peso molecular CAM 5,2, antígeno epitelial de membrana (EMA), proteína 15 de líquido de la enfermedad quística macroscópica (GCDFP-15), CEA. La IHQ nos ayuda a diferenciar enfermedad de Paget de otras entidades similares histológicamente como melanoma, enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat (**Cuadro 1**).

La asociación de EPEM y neoplasias es variable según las series. La incidencia de carcinoma ane xial subyacente varía entre 0 y 54%.

Respecto de la asociación con procesos malignos, se observa que en general existe vecindad entre la neoplasia interna y la EPEM. Así, en la localización perianal, la neoplasia más frecuentemente asociada es el adenocarcinoma rectal, mientras que si la localización es en pene, escroto o vulva, es más probable que se asocie a neoplasia genitourinaria. Además, se han descrito neoplasias malignas que ocurren en sitios distales: carcinoma pancreático, carcinoide de íleon y adenocarcinoma de mama.⁷

Las modalidades de tratamiento más utilizadas son la escisión quirúrgica con margen amplio (2 a 5 cm) y la cirugía micrográfica de Mohs. Sin embargo, el índice de recurrencia para ambas formas de tratamiento es elevado, del 32 al 70% con la cirugía convencional y de alrededor del 27% para la cirugía mi-

CUADRO 1.

	EPEM primaria	EPEM secundaria	Enfermedad de Bowen	MM extensivo superficial
PAS-diestasa	+	+	-	-
Mucicarmín	+	+	-	-
Alcian blue	+	+	-	-
Hierro coloidal	+	+	-	-
Hematoxilina-eosina	+	+	-	-
Fontana Masson	-	-	-	+
CAM 5,2	+	+	-	-
Citoqueratina 7	+	+	+/-	-
Citoqueratina 20	usual -	usual +	-	-
Antígeno epitelial de membrana	+	+	-	-
CEA	+	+	-	-
GCDFP-15	+	-	-	-
Proteína S-100	-	-	-	+
Melan A	-	-	-	+

crográfica de Mohs. Esto es debido a que la EPEM se extiende en forma multifocal, más allá de los márgenes clínicamente visibles. Además, la amplia escisión de las lesiones localizadas en la región anogenital se ve dificultada ya que puede ocasionar deformidades y déficit funcionales.⁸

Para la EPEM localizada, no invasiva, muchas opciones de tratamiento han sido evaluadas, algunas de ellas aplicables a pacientes en los cuales la cirugía está contraindicada o puede provocar secuelas anatómicas y/o funcionales. Los más descritos son: ablación con láser de dióxido de carbono, terapia fotodinámica junto con escisión quirúrgica o ablación con láser, 5-fluorouracilo tópico para definir y reducir la lesión previo a la cirugía, bleomicina tópica, radioterapia como único tratamiento o como adyuvante.⁹ Imiquimod al 5% en crema, utilizado más recientemente, sin recurrencias a los 12 meses de seguimiento.^{10,11} Con estos tratamientos no hay una amplia experiencia: sólo existen comunicaciones de pocos casos tratados con éxito, pero no se dispone de resultados de seguimiento a largo plazo.

La cirugía micrográfica de Mohs también ha sido utilizada.¹²

Con respecto al pronóstico de la EPEM, es excelente si está limitada a la epidermis y estructuras anexiales, con membrana basal intacta. Es de mal pronóstico la asociación con carcinoma anexial subyacente o neoplasia interna.⁸

Conclusión

La enfermedad de Paget extramamaria es una neoplasia intraepitelial infrecuente; su localización más habitual es la

vulva y la región perianal, y con menor frecuencia se observa en la región genital masculina (14%).¹²

En la enfermedad de Paget extramamaria es necesario determinar si se trata de una forma primaria o secundaria, lo cual exige la búsqueda de un tumor concomitante en las zonas anatómicas vecinas como el ano, el recto, la vejiga, el cuello uterino y la próstata, por métodos clínicos, de diagnóstico por imágenes y de laboratorio. La inmunohistoquímica es de especial utilidad porque los adenocarcinomas rectales y los carcinomas transicionales son positivos para CK7 y 20;^{13,14} los carcinomas transicionales vesicales lo son además para uroplaquina-III.¹⁵

Destacamos la importancia de efectuar un estudio exhaustivo del paciente para descartar neoplasia asociada, ya que ello empeora el pronóstico de la enfermedad.

Referencias

1. Sánchez YH, Del Olmo N. Placa eritematodescamativa en escroto. *Piel* 1998;12:29-30.
2. Parada D, Moreira O, López C. Extramammary Paget's disease of scrotum. *Arch Esp Urol* 2005;1:58-60.
3. Lupton GP, Graham JH. Enfermedad de Paget mamaria y extramamaria. En: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW y cols. *Cáncer de Piel*. Ed. Panamericana 1993;228-247.
4. Enfermedad de Paget mamaria y extramamaria. En: Freedberg I, Eisen A, Wolf K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. Ed. Médica Panamericana, 2005; Tomo 1. 6ta Ed. Buenos Aires; Cap. 87:915-918.
5. Remond B, Aractingi S, Blanc F. Umbilical Paget's disease and prostatic carcinoma. *Br J Dermatol* 1993;128:448-450.
6. Ackerman BA, Briggs P, Bravo F. Differential diagnosis in Dermopathology III. Philadelphia: Ed. Lea & Febiger; 1993;12:130-133.
7. Chanda JJ. Extramammary Paget's disease prognosis and relationships to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1009-1014.
8. Hendi A, Brodland D, Zitelli JA. Extramammary disease: Surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:767-773.
9. Zampogna J, Flowers F, Roth W. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:229-235.
10. Cannavo S, Guarnieri F, Napoli P. Extramammary Paget's disease of the scrotum with Bowenoid features. *Eur J Dermatol* 2006;16:203-206.
11. Park S, Grossfeld GD, Mcannish J, Santucci R. Extramammary Paget's diseases of the penis and scrotum: excision, reconstruction and evaluation of occult malignancy. *J Urol* 2001;88:297-298.
12. Bodnar M, Miller III F, Tyler W. Paget's disease of the male breast associated with intraductal carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:829-831.
13. Weedon D. *Pathology of the skin. Tumors of cutaneous appendages. Extramammary Paget's disease*. Second edition. London: Churchill Livingstone; 2002;859-916.
14. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: A report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002;33:549-554.
15. Brown HM, Wilkinson EJ. Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 2002;33:545-548.