

ENFERMEDAD DE PAGET MAMARIA Y EXTRAMAMARIA

Dres. E. Herrera, A. Sanz y E. Herrera-Acosta

La enfermedad de Paget mamaria (EPM) y la extramamaria (EPEM) son dos procesos dermatológicos diferentes que sólo tienen en común el nombre del autor que las describió por lo que las vamos a considerar, desde el punto de vista clínico, en dos apartados.

ENFERMEDAD DE PAGET MAMARIA

DEFINICIÓN

La enfermedad de Paget mamaria (EPM) es un carcinoma de la piel que afecta a la epidermis del pezón y/o la areola a partir de un carcinoma intraductal subyacente de los conductos galactóforos por lo que es ejemplo de metástasis epidérmicas. Son excepcionales los casos en los que no se ha detectado una neoplasia subyacente. Supone entre el 1-4% de todos los cánceres mamarios y aparece en mujeres mayores de 50 años. Es excepcional en hombres.

ETIOPATOGENIA

El carácter glandular de las células de Paget es incuestionable. La positividad frente al antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno epitelial apocrino (AEA), antígeno de membrana de los glóbulos blancos de la leche (HMFG), antígeno de membrana epitelial (EMA) y citoqueratinas de bajo peso molecular (KA4, PKK1, RGE53, entre otras) reafirman su carácter glandular.

CLÍNICA

Las lesiones cutáneas se manifiestan como placas unilaterales, eritemato-descamativas, ovaladas,

de bordes irregulares y bien delimitadas. La retracción del pezón no es infrecuente. El comienzo es insidioso, meses o años, pudiendo ser asintomática o producir picor, dolor, quemazón. Al desprenderse las escamas-costras pueden dejar lesiones exulceradas o ulceradas secretantes y a veces hemorrágicas. El tamaño puede llegar a 15 cm. de diámetro. Si bien en un principio no hay induración, mas adelante se indura e infiltra pudiéndose palpar nódulos subyacentes. En este caso la presencia de metástasis ganglionares es más frecuente (Fig. 1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial clínico de la EPM hay que hacerlo con la dermatitis eczematosa del pezón, con psoriasis, hiperqueratosis por retención del pezón, impétigo, papiloma ductal benigno y carcinoma espinocelular incipiente. Quizás el más complicado de realizar en la dermatitis eczematosa del pezón. En este caso las lesiones son bilaterales, muy pruriginosas y secretantes. Tienen una respuesta rápida a la aplicación de corticoides tópicos. La biopsia cutánea despeja cualquier duda.

ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

DEFINICIÓN

Tumor cutáneo que localiza en zonas anogenitales y axilares. La discusión sobre su origen, intraepidérmico o como resultado de metástasis epidérmicas de un tumor subyacente, aún sigue viva. Es una enfermedad muy infrecuente, con predominio de 3:1 a favor de la mujer, siendo la locali-



Figura 1. Enfermedad de Paget mamaria.



Figura 2. Enfermedad de Paget en vulva.

zación vulvar la más frecuente de todas aunque también se puede observar en escroto, región perianal, axila, ingle, región glútea, pubis, rodilla,

pene, tórax, abdomen y conducto auditivo externo. La edad media de aparición ocurre entre los 60-70 años.

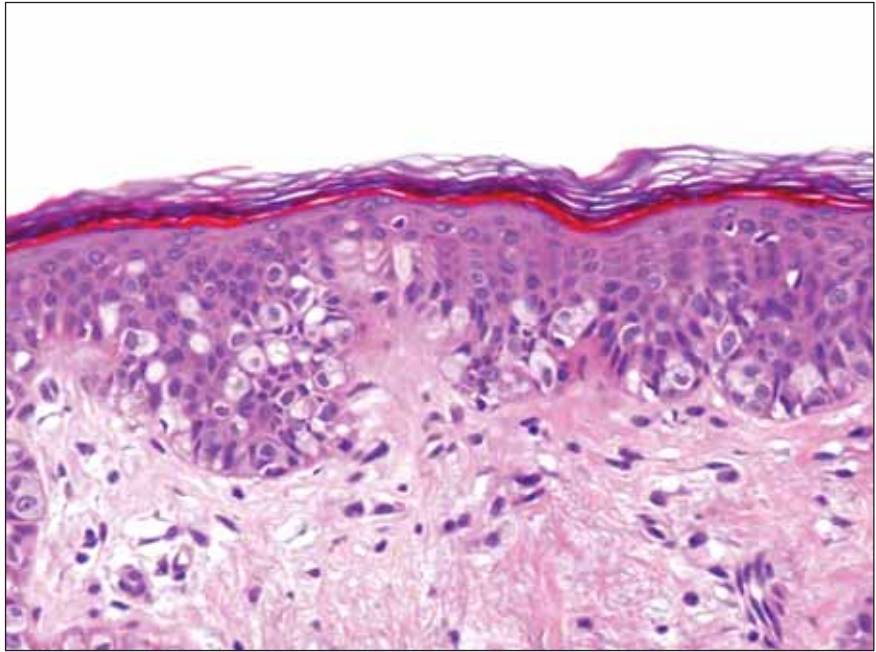


Figura 3. Enfermedad de Paget mamaria. Células claras en distintos niveles de la epidermis.

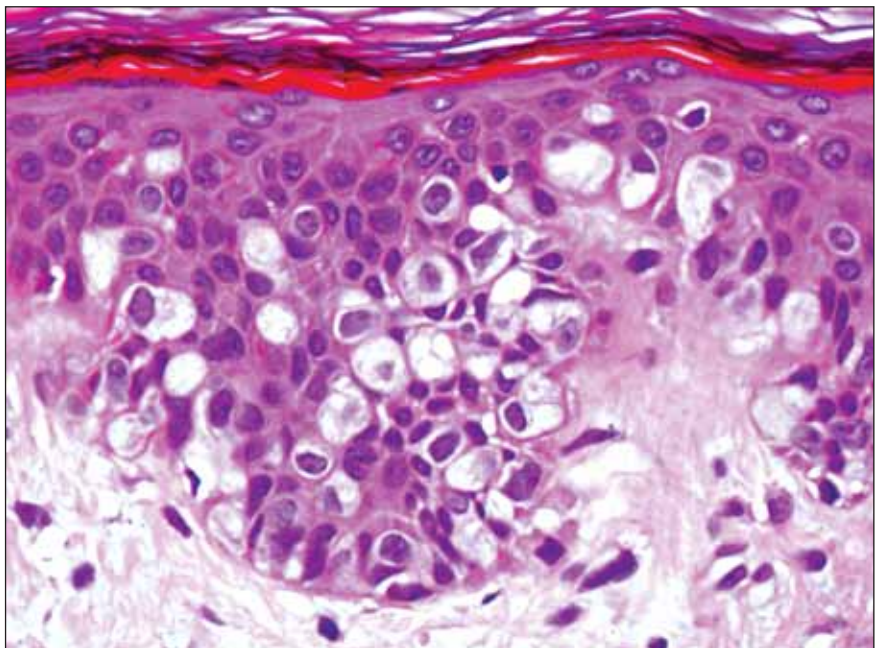


Figura 4. Células neoplásicas de citoplasma azulado por la presencia de mucina intracitoplásmica. Núcleos vacuolados con pequeños nucleolos.

ETIOPATOGENIA

La histogénesis del tumor no es uniforme. Puede tener un origen epidérmico y aneal multifocal o bien puede ocurrir una extensión superficial de un adenocarcinoma subyacente. Siguiendo las opiniones más defendidas en la literatura, podemos

simplificar que la EPDM: 1. Deriva de un adenocarcinoma in situ de las glándulas sudoríparas ecninas y apocrinas, que migraría a la epidermis a través de los conductos sudoríparos. 2. Surgiría como enfermedad metastásica de adenocarcinomas distantes. 3. Surgiría de la invasión por contiguidad de un adenocarcinoma de un órgano vecino (recto,

cérvix, vejiga...). 4. Se originaría a partir de la propia epidermis como un adenocarcinoma, permaneciendo limitada en esta área durante un periodo de tiempo variable. Esta es la teoría que en la actualidad tiene más adeptos.

En resumen, tras el análisis de las técnicas de inmunohistoquímica, podemos afirmar la naturaleza glandular de las células de Paget de la EPEM, pudiendo tener su punto de partida en el aparato secretor sudoríparo. Su origen podría ser a partir de una célula epidérmica pluripotencial que experimentaría una diferenciación glandular y una transformación maligna.

CLÍNICA

El comienzo de la EPEM es lento, insidioso existiendo, habitualmente, prurito. Clínicamente se manifiesta como una placa eritemato-descamativa, erosionada y exudativa que al desecarse motiva costras. Bordes geográficos y bien delimitados. En definitiva recuerda a un eczema. La lesión puede alcanzar un gran tamaño ocupando toda la vulva o la totalidad de los pliegues inguinales o axilares (Fig. 2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente, al principio del proceso, hay que realizarlo con el liquen esclero-atrófico, el pénfigo Hailey-Hailey, eczemas, candidiasis, neurodermitis, psoriasis invertida, y eritroplasia de Queyrat.

HISTOPATOLOGÍA

Tanto en la enfermedad de Paget mamaria como extramamaria el patrón de disposición de las células neoplásicas en la epidermis es característico (patrón pagetoide) y consiste en la infiltración de las distintas capas de la epidermis, generalmente de forma mas intensa en las mas bajas, por células de citoplasma amplio y claro, a veces eosinofílico, conteniendo núcleos vesiculares. Se disponen en forma aislada o en pequeños nidos, llegando a formar ocasionalmente luces glandulares. A veces toman la morfología de células en anillo de sello. La atipia puede variar. Pueden verse mitosis atípicas. La epidermis casi siempre es acantósica y suele ser hiper o paraqueratósica. En los casos de Paget anogenital puede haber una llamativa hiperplasia epidérmica, a veces papilomatosa o imitando un fibroepitelioma de Pinkus (Figs. 3 y 4).

Frecuentemente, aunque no siempre, se demuestra la presencia de mucopolisacáridos neutros con la reacción de Pas-diestasa o con la tinción de mucicarmin en las células neoplásicas. En ocasiones la positividad con el azul alcian indica la presencia de mucopolisacáridos ácidos.

Inmunohistoquímicamente, las células de Paget se tiñen de forma variable con el antígeno carcinoembrionario (CEA), el antígeno epitelial de membrana (EMA), las citoqueratinas de bajo peso y la proteína 15 del fluido de la enfermedad macroquística (GCDFP15). El Cerb-2 es característico de la enfermedad de Paget mamaria, aunque recientemente también se ha demostrado su positividad en la extramamaria.

Sin criterios absolutos, la positividad para la citoqueratina 20 apoya que la enfermedad de Paget extramamaria sea secundaria mientras que la positividad para la GCDFP15 es característica de la extramamaria primaria.

Para el diagnóstico histopatológico es clave el hallazgo de células neoplásicas de citoplasma claro en distintos niveles de la epidermis aisladas o en pequeños nidos (patrón pagetoide) así como realizar estudio inmunohistoquímico específico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLÓGICO

Desde el punto de vista microscópico el diagnóstico diferencial hay que hacerlo con aquellas neoplasias que presentan el citado patrón pagetoide. En los casos de enfermedad de Paget pigmentada el diagnóstico puede ser muy difícil con el melanoma de extensión superficial (pagetoide), ya que incluso en algunos casos las células de Paget pueden contener pigmento melánico en su citoplasma. En casos de duda, la negatividad con el uso de marcadores melanocíticos como la Proteína S100, el HMB45 y el Melan-A descarta un melanoma.

En la queratosis actínica pagetoide y la enfermedad de Bowen, a veces hay que recurrir a la inmunohistoquímica. En estos procesos las células proliferadas no se tiñen con el antígeno carcinoembrionario, el antígeno epitelial de membrana y la proteína 15 del fluido de la enfermedad quística y no se demuestra la presencia de mucina intracitoplásmica.

La reticulosis pagetoide (enfermedad de Woringer-Kolopp), una forma de micosis fungoide, las células neoplásicas son linfocitos T y como tales se marcan con el CD3.

En la disqueratosis pagetoide las células están en las capas altas de la epidermis, no tienen atipia ni mucina. No se tiñen con el antígeno carcinoembrionario.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EPM incluye cirugía, radioterapia y/o quimioterapia como cualquier otro cáncer de mama. Se realizará linfadenectomía si los ganglios axilares correspondientes son palpables, si no se puede realizar la técnica de ganglio centinela. El

pronóstico es variable. Si no hay tumor mamario palpable más del 90% de los pacientes sobreviven a los 5 años. Si se palpa masa mamario el pronóstico es del 38% a los 5 años.

En el caso de la EPEM, la extirpación debe ser controlada al microscopio pues la lesión subyacente suele tener mayores dimensiones que la visible. Se hará linfadenectomía si los ganglios de drenaje son palpables, si no se puede hacer la técnica de ganglio centinela. Si no se detecta tumor subyacente ni ganglios linfáticos afectados el pronóstico de la EPEM tras la extirpación quirúrgica es de una supervivencia superior al 90% a los 5 años.