

## CASOS CLÍNICOS

# Enfermedad de Paget recidivante. Presentación clínica de un caso

C. Fernández-Fernández, J.M. Cumbreras, J. Santos<sup>a</sup>, M.L. Alja y J.L. Hernández-Rodríguez

Servicios de Ginecología y <sup>a</sup>Anatomía Patológica. Hospital de León. León. España.

## SUMMARY

We present a case of a patient diagnosed of Paget's disease intraepithelial of the vulva with a recurrence of 4 years who has been controlled with a wide local surgical excisions and radiotherapy.

The Paget's disease of the vulva is not very frequent, but it is usually diagnosed with delay due to the vagueness of its symptoms. It is necessary to keep in mind that with a conservative treatment of a wide local excision is enough for its initial treatment. Also it is important the study of its extension to discard an underlying tumor and a long term pursuit, since the relapses are frequent and they can appear later up to 15 years.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget vulvar es la forma más frecuente de enfermedad de Paget extramamaria<sup>1</sup>. Se presenta en mujeres posmenopáusicas como zonas hiperémicas claramente marcadas y engrosadas con focos de excoriación e induración que se acompañan de prurito y escozor<sup>2</sup>. A diferencia de la enfermedad de Paget mamaria, donde más del 90% de los casos presenta asociado un adenocarcinoma subyacente, en la vulva aparece sólo en un 20-25%.

Sir James Paget fue el primero en describir la enfermedad de Paget mamaria en 1874. Dubrewilh, en 1901, describió la enfermedad de Paget vulvar<sup>1</sup>.

La frecuencia de esta enfermedad es, aproximadamente, del 1-2% de todas las neoplasias vulvares<sup>3,4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 69 años remitida por una lesión en el labio mayor derecho en marzo de 1996. Antecedentes ginecológicos: PARA: 2-2-0-0-2; menarquia: 12 años; menopausia: 50 años. En la exploración se evidencia una lesión violácea con excrecencias, friable, zonas de leucoplasia y zonas eritematosas de 5-4 cm. Se procedió a la realización de una biopsia informada como lesión de tipo Paget extramamario intraepitelial. En el estudio preoperatorio se realiza un estudio de extensión que incluye TC, cistoscopia, colonoscopia y mamografía, descartándose la extensión de la enfermedad u otro tumor asociado. En abril de 1996 se realizó una vulvectomía derecha seguida de un injerto cutáneo, tras la cual se precisó reintervención por presentar los bordes quirúrgicos afectados. La paciente se mantuvo asintomática hasta enero 2000, cuando acudió de nuevo a la consulta por enrojecimiento vulvar. A la exploración se observaba una lesión blanquecina exudativa que afectaba la vulva, predominantemente en el lado derecho, con zonas enrojecidas que rodean el ano. Se tomó una biopsia, informándose con recidiva de enfermedad de Paget vulvar intraepitelial. Tras ser descartado otro tumor asociado o una extensión tumoral se realizó una excisión local amplia, tras la que hubo que reintervenir porque los bordes quirúrgicos estaban afectados. A pesar de ello, los bordes quirúrgicos continuaban afectados, por lo que se decidió aplicar radioterapia (dosis total acumulada 64 Gy). Tras la radioterapia se realizó un nuevo estudio de extensión tumoral, incluyendo mamografía, citología y RM pélvica, que resultó negativo. En el momento actual la paciente se encuentra asintomática sin signos de recidiva.

## DISCUSIÓN

Es una neoplasia caracterizada por una proliferación intraepitelial primaria de células glandulares atí-

Aceptado para su publicación el 19 de abril de 2002.

picas que pueden invadir la dermis o por una proliferación intraepitelial de células similares secundarias a un adenocarcinoma subyacente<sup>2</sup>.

Las células de Paget se caracterizan por aparecer aisladas o en pequeños grupos, tienen un tamaño superior al de las células vecinas epiteliales y están dotadas de un amplio citoplasma, finamente granular, que en ocasiones es vacuolado, mostrando una apariencia en «anillo de sello», hematoxilina-eosina +, Pas +, diastasarrestantes. Los núcleos son redondeados u ovales, a veces ligeramente hiperchromáticos, de tamaño similar a los de la epidermis vecina. En estudios inmunohistoquímicos aparecen positivos para CK 7 y 20, antígeno epitelial de membrana (EMA), CEA, GCDFP, Ca 15,3 y Cam 5.2. Las células atípicas de Paget pueden presentar un pigmento melánico en su citoplasma que puede plantear un diagnóstico diferencial con el melanoma vulvar. Se diferencian por técnicas de inmunohistoquímica, ya que en este caso aparece negativo para mucina y CEA y positivo para proteína S-100 y antígeno HMB-45.<sup>3</sup>

Según la clasificación anatomo-patológica hay distintos grupos<sup>4,5</sup>:

1. EP intraepitelial (EPI). Enfermedad con células de Paget confinadas en el epitelio. Representa la mayoría de los casos de esta enfermedad<sup>6</sup>.

2. EP invasiva (IP). Enfermedad con células de Paget que penetran en la membrana basal e invaden la dermis y la grasa subyacente.

3. EP mínimamente invasiva. Invasión en profundidad de menos de 1 mm o lesión de la membrana basal<sup>7</sup>.

4. EP intraepitelial con adenocarcinoma subyacente (IEPUA). Células de Paget en la dermis asociadas con adenocarcinoma, normalmente originado en glándulas sudoríparas de la dermis profunda y grasa subcutánea (20-25% de casos)<sup>8</sup>.

5. EP intraepitelial con coexistencia de cáncer. Enfermedad maligna diagnosticada en el plazo de tres meses del diagnóstico de EP intraepitelial; en el 25-30% de los pacientes, está más frecuentemente asociada al cáncer de mama y al tracto genitourinario<sup>6</sup>.

Hay controversias sobre la evolución clínica, para algunos autores son afecciones diferentes<sup>2</sup>, mientras que para otros son eslabones de la misma enfermedad<sup>1,7</sup>.

No se ha determinado el origen de la célula de Paget. Existen varias teorías basadas en métodos inmunohistoquímicos: *a*) célula germinativa pluripotencial intraepidérmica; *b*) glándula de los anejos cutáneos que emigraría posteriormente a la epidermis, y *c*) tu-

mor maligno de la vecindad<sup>1,8,9</sup>. El actual consenso es que en más del 90% de los casos son neoplasias primarias que surgen de células madre intraepiteliales o de células de la porción poral de los conductos sudoríparos<sup>7</sup>.

Clínicamente, aparece en mujeres posmenopáusicas, con una edad media de 68 años, como zonas hiperémicas claramente marcadas y engrosadas, con focos de excoriación e induración. Son de crecimiento lento, y pueden llegar a alcanzar zonas extensas repartidas irregularmente por la superficie. Estas lesiones se acompañan con frecuencia de molestias locales, como prurito o escozor. A la palpación, son lesiones superficiales. Pueden estar localizadas en el labio o afectar a todo el epitelio vulvar, aunque no es raro que el proceso se propague a la zona perirrectal, las nalgas y la zona inguinal o Monte de Venus<sup>2</sup>.

Es importante hacer un cribado de otros tumores posibles asociados y de extensión de la enfermedad para planificar un tratamiento<sup>10</sup>.

Como tratamiento es suficiente una excisión local amplia que incluya toda la lesión<sup>2</sup>. Incluso con márgenes aparentemente anchos no es raro descubrir que la enfermedad se prolonga hasta el borde del margen quirúrgico, esto es así porque se ha demostrado que es un proceso multifocal y que el compromiso histológico es mayor que la lesión visible<sup>9,10</sup>. Por ello, son frecuentes las recurrencias incluso con bordes quirúrgicos no afectos. Las recurrencias pueden aparecer hasta 15 años después del tratamiento inicial<sup>10</sup>. Estas nuevas lesiones pueden tratarse de la misma manera que la lesión inicial, es decir, con extirpación local amplia. Pueden requerir excisiones quirúrgicas múltiples para el control de la enfermedad residual o recurrente<sup>10</sup>. La EP vulvar es casi siempre una lesión intraepitelial no invasiva que se comporta igual que un carcinoma *in situ* y puede ser dirigida conservadora mente sin pérdida de la función sexual ni estética.

Se han comunicado buenos resultados con la radioterapia asociada a cirugía o sola cuando la cirugía no era posible<sup>9</sup>.

Las pacientes con enfermedad de Paget tienen riesgo de desarrollar una enfermedad metastásica y un segundo tumor primario. En todas las pacientes es necesario un seguimiento muy estricto<sup>2</sup>.

La EP que no está limitada a la epidermis debe ser tratada de la misma forma que una afección maligna invasora de la vulva, con vulvectomía radical y linfadenectomía inguinal.

Si sólo existe EP intraepitelial, el curso clínico puede ser prolongado e indoloro, puede haber recurrencia, pero suele apreciarse sólo como una lesión intraepitelial, sin adenocarcinoma subyacente ni invasión

de la dermis<sup>3,8</sup>. La historia natural de la enfermedad supone múltiples recurrencias locales en un período de algunos años que requieren múltiples procedimientos quirúrgicos. Factores como la positividad de los márgenes quirúrgicos o la aneuploidía de las células tumorales predicen la recurrencia de la enfermedad<sup>2</sup>.

Con un adenocarcinoma subyacente el pronóstico depende del estadio tumoral y del estado de los nódulos linfáticos<sup>2</sup>. Como factores pronósticos se pueden señalar la invasión dérmica, la localización de la enfermedad, el tipo de tratamiento, los síntomas y los signos<sup>4,9</sup>.

## RESUMEN

Presentamos un caso de una paciente diagnosticada de enfermedad de Paget vulvar intraepitelial con recurrencia a los 4 años que ha sido controlada con excisiones locales amplias y radioterapia.

La enfermedad de Paget vulvar es una enfermedad poco frecuente, pero que suele ser diagnosticada tardeamente debido a la inespecificidad de sus síntomas. Hay que tenerla en cuenta ya que con un tratamiento conservador de excisión local amplia es suficiente para su tratamiento inicial. Asimismo, es importante el estudio de extensión para descartar un tumor subyacente y el seguimiento a largo plazo, ya que las recidivas son frecuentes y pueden aparecer hasta 15 años después.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez-Merlo J. Ginecol Oncol 2000;87:9.
2. DiSaia-Creasman. Oncol Ginecol Clin 1999;222-6.
3. Silverberg SG, Kurman RJ. Atlas of tumor pathology. Tumors of the cervix, vagina and vulva; p. 208-11.
4. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers MW, Shen-Gunther J, Geshenson DM. Paget's Disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. Gynecol Oncol 2000;77:183-9.
5. Fanning J, Lambert L, Hale TM, Morris PC, Sxherch 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. Scheistreen M, Tropé C, Kern J, Pettersen EO, Alfsen GC, Nesland JM. Ploidy and expression of p53 and C-erbB-2 in extramammary Paget's disease of the vulva. Gynecol Oncol 1997;64:88-92.
7. Crawford D, Nimmo M, Clement PB, Thomson T, Benedet JL, Miller D, et al. Prognostic factors in Paget's disease of the vulva: a study of 21 cases. Int J Gynecol Pathol 1999;18:351-9.
8. Cappucini F, Tewari K, Rogers LW, DiSaia PJ. Gynecol Oncol 1997;66:146-50.
9. Lloyd J, Flangan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. J Clin Pathol 2000;53:742-9.
10. Fishman DA, Chambers SK, Schwartz PE, Kolorn EJ, Chambers JT. Extramammary Paget's disease of the vulva. Gynecol Oncol 1999;56:266-70.