

Enfermedad de Paget extramamaria como forma de presentación de un adenocarcinoma de canal anal

Extramammary Paget's disease as the form of presentation of anal canal adenocarcinoma

Sr. Director:

La presencia de lesiones eccematosas localizadas en región perianal resistentes a tratamientos convencionales obliga a considerar el diagnóstico de enfermedad de Paget extramamaria. La enfermedad de Paget comprende dos subtipos clínicos distintos dependiendo de su localización primaria, mamaria y extramamaria. La primera supone, en más del 90% de los casos, la diseminación por contigüidad de un adenocarcinoma ductal de la mama. Por su parte, la enfermedad de Paget extramamaria admite una subclasiación en función del origen de las células de Paget en la epidermis. Por un lado, la forma primaria tendría como origen la formación de un carcinoma apocrino intraepidérmico, mientras que la secundaria supondría la diseminación epidermotropa de un carcinoma visceral o anexial asociado. En este último caso, la estirpe neoplásica inicial es habitualmente visceral (recto, canal anal, vejiga, uretra, próstata), aunque se han descrito casos en los que se ha objetivado un carcinoma anexial subyacente¹.

A continuación, se presenta el caso de una enfermedad de Paget extramamaria con afectación perianal como heraldo de un adenocarcinoma de canal anal.

Mujer caucásica de 74 años que es remitida a consulta de dermatología por lesiones en área perianal, iniciadas hace un año, refractarias a tratamiento con corticoides y antimicóticos tópicos. En la exploración física se evidenció una placa eritematosa, infiltrada a la palpación, de contornos bien definidos, acompañada de pequeñas erosiones superficiales (fig. 1). El resto del examen por aparatos no aportó hallazgos semiológicos de interés. Se tomó una biopsia cutánea lesional que mostró la presencia en epidermis de células de aspecto pagetoide, con expresión de citoqueratina 20 y negatividad para citoqueratina 7, compatible con el diagnóstico de enfermedad de Paget extramamaria. A continuación, se emprendió un protocolo destinado a descartar su asociación con una neoplasia visceral subyacente. El estudio endoscópico reveló la existencia de una formación polipoidea en canal anal, así como múltiples adenopatías inguinales, objetivadas mediante tomografía computarizada. De nuevo, el examen histológico de la primera, mostró el desarrollo de una proliferación neoplásica de estirpe epitelial, conformando un adenocarcinoma de canal anal bien diferenciado que presentaba un patrón inmunohistoquímico análogo al de la lesión perianal precedente (citoqueratina 20 positiva, citoqueratina 7 negativa). El tratamiento de elección, tras ser evaluada en comité oncológico multidisciplinar, comprendió la administración de radioterapia y quimioterapia neoadyuvante, reservando el abordaje quirúrgico para el tratamiento de la enfermedad residual posterior.

La enfermedad de Paget extramamaria supone una entidad clínico-patológica de difícil clasificación diagnóstica.



Figura 1 Placa eritematosa, infiltrada a la palpación, de contornos bien definidos, acompañada de pequeñas erosiones superficiales.

Clínicamente se manifiesta en forma de placas eccematosas, que causan prurito y/o ardor local. Anatómicamente destaca, por su implicación pronóstica, la localización en área perianal puesto que, dependiendo de las series, hasta en el 50% de los casos puede encontrarse asociada una neoplasia anorrectal. Debe diferenciarse de otras entidades morfológicamente similares, como la psoriasis invertida, las dermatofitosis, el intérigo candidásico, el liquen simple crónico o el liquen escleroatrófico, mereciendo especial consideración su analogía clínica con el carcinoma epidermoide intraepidérmico. Histopatológicamente, se presenta como una infiltración epidérmica difusa por células de Paget, descritas como formaciones celulares ovaladas con citoplasma PAS positivo y núcleo pleomórfico, que pueden extenderse más allá de la membrana basal, dependiendo de su origen y estadio evolutivo². La presencia de elementos celulares pagetoideos determinados por técnicas de tinción rutinarias debe plantear el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Paget extramamaria, el melanoma y la enfermedad de Bowen, resultando imprescindible, por tanto, la adición de técnicas inmunohistoquímicas. En la enfermedad de Paget extramamaria la positividad para el antígeno epitelial de membrana, citoqueratinas de bajo peso molecular (CAM 5.2/CK8, CK18) y antígeno carcinoembrionario no permite diferenciar el origen de las células pagetoideas, habiéndose demostrado útil en este sentido la determinación de citoqueratina 20 (CK20). Esta molécula, cuya expresión cutánea se restringe a las células de Merkel, se encuentra asociada a células neoplásicas de origen colorrectal y urotelial, y su positividad en células de morfología pagetoide indica un origen extracutáneo de éstas. Sin embargo, la expresión de CK20 varía dependiendo de múltiples factores celulares, por lo que su negatividad en el examen histopatológico no descarta la presencia de una neoplasia subyacente asociada³ (tabla 1). Desde el punto de

Tabla 1 Marcadores inmunohistoquímicos en la enfermedad de Paget extramamaria

Enfermedad de Paget extramamaria primaria	Enfermedad de Paget extramamaria 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.

vista terapéutico, debe valorarse la extensión de las lesiones, ya que habitualmente existe compromiso subclínico de la piel no afectada. Actualmente, no se dispone de un protocolo de tratamiento unificado, por lo que la elección de cada pauta se individualizará en función de la experiencia clínica, tipo y localización de las lesiones o fracaso terapéutico previo. La resección radical del bloque lesional o la cirugía micrográfica de Mohs se perfilan como las opciones utilizadas inicialmente en la mayor parte de los casos, existiendo otras alternativas o tratamientos coadyuvantes tales como la radioterapia, el imiquimod o 5-fluorouracilo tópicos, el interferón alfa-2b y la terapia fotodinámica^{4,5}. En los casos de enfermedad de Paget extramamaria secundaria, el éxito terapéutico dependerá de la respuesta al tratamiento oncológico de la neoplasia visceral subyacente, combinando cirugía, radioterapia y/o quimioterapia⁶. Finalmente, debemos destacar la importancia clínica que implica el conocimiento de esta entidad, no sólo por la estirpe celular que la compone o su analogía morfológica con otras neoplasias cutáneas, sino por tratarse de un cuadro que puede suponer la primera manifestación metastásica de un carcinoma visceral subyacente.

Bibliografía

1. Minicozzi A, Borzellino G, Momo R, Steccanella F, Pitoni F, De Manzoni G. Perianal Paget's disease: presentation of six cases and literature review. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1–7.
2. William J, Fitzpatrick JE. Vulvar clear cells of Toker precursors of extramammary Paget's disease. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:185–8.
3. Ohnishi T, Watanabe S. The use of citokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol.* 2000;142:243–7.
4. Panasiti V, Bottoni U, Devirgiliis V, Mancini M, Rossi M, Curzio M, et al. Intralesional interferon alfa-2b as neoadjuvant treatment for perianal extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:522–3.
5. 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.
6. Lian P, Gu WL, Zhang Z, Cai GX, Wang MH, Xu Y, et al. Retrospective analysis of perianal Paget's disease with underlying anorectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2943–8.

Ana Pulido ^{a,*}, Ofelia Baniandrés ^a, Paloma Borregón ^a, Natividad Cano ^a, Verónica Parra ^b, Ricardo Suárez ^a y Pablo Lázaro ^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.pulido@madrimasd.net (A. Pulido).

doi:10.1016/j.gastrohep.2011.01.010