



CASO CLÍNICO

Enfermedad de Paget de la mama y síndrome de Rokitansky. Una excepcional asociación

Victoria Marcos González*, Aníbal Nieto Díaz, Ana Cano Cuetos, Irene Heras Sedano, Cristina del Valle Rubido y Álvaro Zapico Goñi

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 30 de abril de 2012; aceptado el 14 de julio de 2012
Disponible en Internet el 17 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Rokitansky;
Enfermedad de Paget de
la mama;
Asociación excepcional

KEYWORDS

Rokitansky syndrome;
Paget's disease of the
breast;
Exceptional association

Resumen Presentamos el caso de una mujer con síndrome de Rokitansky que presentó enfermedad de Paget de la mama a los 70 años de edad. Este es el primer caso recogido en la literatura con las dos enfermedades coincidentes.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Paget's disease of the breast and Rokitansky syndrome: an exceptional association

Abstract We present the case of a woman with Rokitansky syndrome who developed Paget's disease of the breast at the age of 70 years. This is the first report in the literature of the simultaneous association of these two diseases.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Presentamos el caso de una mujer con síndrome de Rokitansky que presentó enfermedad de Paget de la mama a los 70 años de edad. Este es el primer caso recogido en la literatura con las dos enfermedades coincidentes.

Caso clínico

Mujer de 70 años, de raza blanca, que consultó en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias

por lesión eritematosa en la mama derecha. Como antecedentes personales presentaba síndrome de Rokitansky diagnosticado a los 14 años e HTA en tratamiento. Como antecedentes familiares presentaba un padre con cáncer de pulmón.

A la exploración física se objetivaba una lesión eritematosa con lesiones sobreañadidas de rascado de 3 × 6 cm, parcialmente ulcerada, que afectaba al pezón, la areola y la unión de cuadrantes internos de la mama derecha. La mama izquierda era normal. Se palpaba una adenopatía axilar izquierda de 1 cm, rodadera sin significado patológico. No se exploraban adenopatías axilares derechas ni supraclaviculares.

Ante tales hallazgos clínicos, se solicitaron una mamografía, marcadores tumorales y una biopsia de la piel de la mama. En la mamografía no se detectaron hallazgos patológicos. Los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vmarcosg@gmail.com (V. Marcos González).

marcadores tumorales, CA 15.3 y CEA, se encontraban dentro de la normalidad. La biopsia de piel concluyó enfermedad de Paget de la mama derecha.

Ante tal diagnóstico, se decidió realizar una mastectomía total simple, seguida de una biopsia selectiva del ganglio centinela, que se informó como negativo para malignidad. La cirugía transcurrió sin incidencias. El estudio anatopatológico reveló como diagnóstico principal una enfermedad de Paget de la mama sin evidencia de carcinoma invasor y sin infiltración neoplásica en el ganglio linfático.

A las 2 semanas de la cirugía, la paciente acudió a urgencias por dolor y eritema en la mama intervenida, que se trató de manera ambulatoria con antibióticos y medidas sintomáticas. Durante la primera revisión posquirúrgica la paciente manifestó molestias en la región costal y en el hipocondrio derecho. Se solicitó una ecografía abdominal que informó como probable angioma hepático, recomendando un nuevo control ecográfico en 6 meses. Actualmente, la paciente se encuentra asintomática con revisiones semestrales.

Discusión

Como hemos reseñado anteriormente, debemos considerar que este es el primer caso recogido en la literatura de una mujer con síndrome de Rokitansky que presenta enfermedad de Paget de la mama. En el presente estudio se ofrece una breve revisión de ambas afecciones y sus correspondientes asociaciones.

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) consiste en una alteración en el desarrollo de los conductos embrionarios de Müller. Se caracteriza por una aplasia congénita del útero y de los 2 tercios superiores de la vagina¹⁻⁵. Se presenta en una de cada 4.500 mujeres².

Se han formulado diversas hipótesis a lo largo de la historia para explicar su origen. Sin embargo, hoy día la etiología continúa siendo desconocida^{1,2}.

Se han descrito genes con intensa actividad durante el desarrollo temprano embrionario, como la familia Wnt (Wnt 4, Wnt 5, Wnt 7) y la familia HOX (HOXA10, HOXA11, HOXA13). Sin embargo, su papel en el síndrome de MRKH no ha sido demostrado en seres humanos^{1,2}. El gen WNT4 parece ser esencial para la diferenciación inicial de los conductos de Müller y de los riñones. Este acontecimiento pone de manifiesto el origen embrionario común de los conductos de Müller y del mesonefros^{1,2}.

El signo más frecuente es la amenorrea primaria. El prototipo de mujer con síndrome de MRKH que observaremos en nuestra consulta será una mujer joven, con desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios, función ovárica normal y cariotipo 46xx^{1,3,4}.

En un 6-10% de los casos existe tejido endometrial en la cavidad uterina produciendo hematometra y dolor abdominal cíclico a consecuencia del correcto funcionamiento ovárico⁴.

La asociación entre disgenesia gonadal y el síndrome de MRKH es infrecuente. Parece tratarse de una coincidencia, independientemente de la existencia de anomalías cromosómicas⁶.

Podemos diferenciar dos tipos de síndrome de MRKH.

El tipo I se caracteriza por la aplasia congénita de útero y de los dos tercios superiores de la vagina, de manera

aislada^{1,3,4}. El tipo II es más frecuente. En él podemos encontrar malformaciones asociadas. Las más frecuentes son las renales, las del tracto urinario y las esqueléticas. En menor medida han sido descritas malformaciones cardíacas y auditivas. Se conoce como asociación müllerian renal cervical somite (MURCS) o síndrome genital, renal, ear, skeletal (GRES)^{1,2}.

En la exploración física observaremos una vagina corta y la ausencia de útero. La ecografía abdominal confirmará la aplasia uterina, con anejos morfológicamente normales. La RM es más sensible y más específica. Puede identificar las malformaciones renales y/o vertebrales asociadas^{1,3,4}.

El diagnóstico diferencial deberemos realizarlo con aquellas afecciones que producen amenorrea primaria en mujeres con caracteres sexuales secundarios normales. Estas son las siguientes: atresia vaginal aislada, tabique vaginal transverso o himen imperforado^{1,3,4}.

El tratamiento generalmente se demora hasta que la paciente es sexualmente activa. El tratamiento no quirúrgico incluye dilatadores progresivos para crear una vagina funcional^{1,3,4,7}.

Los métodos quirúrgicos persiguen la creación de una neovagina. Existen diversas técnicas. Una de ellas es la vaginoplastia con colon sigmoide. Se trata de un procedimiento seguro, con resultados estéticos aceptables y escasas complicaciones. Ofrece ventajas frente a otros tejidos ya que el colon sigmoide produce la lubricación adecuada, es resistente al traumatismo coital, proporciona un corto período de recuperación y no requiere dilataciones progresivas⁷. El apoyo psicológico es un arma terapéutica importante en estas pacientes debido al malestar psíquico que produce dicha alteración^{1,3,4,7}.

Nuestra paciente fue diagnosticada de síndrome de MRKH a los 14 años de edad, siendo la amenorrea primaria el signo por el que consultó. Se trataba de un síndrome de MRKH tipo I, no asociándose a ninguna malformación. Se planteó la creación de una neovagina durante su juventud pero el temor a la cirugía la hizo desestimar esta opción. Tanto el diagnóstico como el seguimiento posterior fueron realizados de manera extraclínica, disponiendo únicamente del testimonio aportado por la paciente. Actualmente, refiere llevar una vida normal.

La enfermedad de Paget de la mama es una neoplasia maligna del complejo areola-pezón. Puede presentarse asociado a un carcinoma ductal *in situ*, invasivo o aislado sin tumor subyacente⁸⁻¹¹.

Representa un 0,5-4% de todos los carcinomas mamarios. La incidencia ha aumentado en las últimas décadas como consecuencia del cribado mamográfico en mujeres asintomáticas. Sin embargo, este hecho ha implicado un descenso en el hallazgo de un carcinoma ductal *in situ* o invasivo subyacente^{8,11}.

La etiopatogenia de la enfermedad se basa en dos hipótesis histológicas. La primera es la teoría epidermotrópica. Se basa en que las células de Paget derivan de un carcinoma mamario subyacente. Las células de Paget y el carcinoma ductal subyacente comparten el mismo perfil inmunohistocímico y la misma expresión génica^{8,11,12}.

La teoría intraepidérmica mantiene que las células de Paget surgen de células multipotenciales en la capa basal epidérmica o en la unión dermis-epidermis^{8,11,12}.

Los estudios revisados afirman que cualquiera de ambas hipótesis puede desarrollar enfermedad de Paget mama-ria^{8,11,12}.

La paciente habitualmente consulta por cambios eccematosos progresivos del complejo areola-pezón y/o prurito persistente^{8,10,12}. Su similitud clínica con enfermedad benigna conduce a un frecuente retraso en el diagnóstico⁸. Nuestro caso comenzó con problemas locales e inmediatamente se inició el estudio, siendo la mamografía normal, si bien la biopsia de la zona nos llevó al diagnóstico de la enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad de Paget de la mama se realiza clínicamente con confirmación histológica mediante una biopsia incisional de un fragmento que abarque piel del pezón y la areola. Una vez confirmado el diagnóstico, se realizarán las pruebas de imagen necesarias para descartar cáncer subyacente, ya sea *in situ* o infiltrante. En nuestro centro se efectúa inicialmente una mamografía, reservando la ecografía y la RM para aquellos casos en los que existen dudas diagnósticas o recomendación por parte del Servicio de Radiología.

El alto porcentaje de mujeres diagnosticadas de enfermedad de Paget de la mama en los años posteriores a la maternidad hace que surja una nueva hipótesis. El proceso inflamatorio que conllevan el embarazo y la lactancia puede contribuir a la progresión de la enfermedad. Su elevada frecuencia en mujeres con mayor número de hijos puede reflejar la presencia de una mayor susceptibilidad a la inflamación en mujeres multíparas¹³.

El tratamiento estándar de la enfermedad mamaria de Paget tradicionalmente ha sido la mastectomía. Sin embargo, actualmente la cirugía conservadora de la mama junto con radioterapia es el tratamiento de primera elección, tanto en tumores invasivos como no invasivos, siempre y cuando el tumor cumpla los requisitos habituales de cirugía conservadora⁸⁻¹². En nuestro caso, se optó por la mastectomía porque la paciente eligió esa alternativa. Actualmente, la técnica del ganglio centinela está siendo empleada en esta enfermedad⁹.

El pronóstico depende de la naturaleza del tumor mamario subyacente, siendo los factores pronósticos más importantes el tamaño y la presencia de adenopatías. Las pacientes que tuvieron una mastectomía han presentado la misma supervivencia a largo plazo que aquellas que se sometieron cirugía conservadora^{8,10,11}.

Debemos interpretar estos resultados con cautela, ya que esta asociación no ha sido descrita en la literatura hasta ahora y puede ser fruto de la casualidad. Sin embargo, si se observan más casos como este, podremos establecer nuevas líneas de investigación en un futuro.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:13–22.
2. Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, Pellerin I. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina) –phenotypic manifestations and genetic approaches. *J Negat Results Biomed.* 2006;5:1–8.
3. El Khamlich A, Allali N, Dafiri R. Forme typique du síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser et rein ectopique: a rare association. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39:40–3.
4. Giusti S, Fruzzetti E, Perini D, Fruzzetti F, Giusti P, Bartolozzi C. Diagnosis of a variant of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: useful MRI findings. *Abdom Imaging.* 2011;36:753–5.
5. Wani MM, Mir SA. Chronic kidney disease in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Indian J Nephrol.* 2010;20:214–6.
6. Bousfiha N, Errahay S, Saadi H, Ouldim K, Bochikhi C, Banani A. Gonadal dysgenesis 46, XX associated with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: one case report. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:1-3. Article ID 847370, 3 pages (doi:10.1155/2010/847370).
7. Rawat J, Ahmed I, Pandey A, Khan TR, Singh S, Wakhlu A, et al. Vaginal agenesis: experience with sigmoid colon neovaginoplasty. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2010;15:19–22.
8. Lev-Schelouch D, Sperber F, Gat A, Klausner J, Gutman M. Paget's disease of the breast. *Harefuah.* 2003;142:433–7. 485.
9. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112:513–21.
10. Dalberg K, Hellborg H, Wamberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111:313–9.
11. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation and treatment in the U.S.. *Cancer.* 2006;107:1448–58.
12. Sakorafas GH, Blanchard DK, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast: a clinical perspective. *Langenbecks Arch Surg.* 2001;386:444–50.
13. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen SO. Histological type and grade of breast cancer tumors by parity, age at birth, and time since birth: a register-based study in Norway. *BMC Cancer.* 2010;10:226.