CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

ENFERMEDAD DE PAGET MAMARIA. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

MAMMARY PAGET DISEASE. CASE REPORT.

ABR - JUN 2019 | VOL. 100 N°2

Caso clínico patológico
Rev. argent. dermatol. 2019; 100 (2): 108-116
Publicado en línea 2019, Junio 30 / Published online 2019 Jun 30
Enfermedad de Paget mamaria. Presentación de un caso

Autores | Contacto

AB Rey*, B Cornes**, BM Andreoli**, A Lopes dos Reis**, G Acota Haab***, V Ranone**

*Cursista de 3º año en la carrera de especialista en Dermatología AAD.
** Médica del Servicio de Dermatología.
*** Médica del Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Municipal de Oncología María Curie. Dirección: Patricias Argentinas 750

e-mail: andreabelenrey@gmail.com

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 05.06.2018
Recibido primer corrector: 01.09.2018
Recibido segundo corrector: 01.11.2018
Aceptado para su Publicación: 01.02.2019

Dirección: Dra. Mirta Cristina Verdi

RESUMEN

La enfermedad de Paget mamaria es una patología poco común de la mama que tiene una gran importancia por su alta asociación a carcinoma mamario y por requerir de un alto índice de sospecha para arribar a su diagnóstico. Se presenta el caso de una mujer de 65 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Paget mamaria asociada a carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda con compromiso ganglionar axilar homolateral. Se realizó la revisión bibliográfica de esta patología, con especial énfasis en la clínica, diagnóstico, estadificación, tratamiento y pronóstico.

ABSTRACT

Paget's disease of the breast is a rare pathology in the breast, however, it is very important because of its high association with mammary carcinoma and because it requires a high index of suspicion. We present the case of a 65-year-old woman with Paget's disease of the breast associated with an infiltrating ductal carcinoma of the left breast with homolateral axillary lymph node involvement. A bibliographic review of this pathology was carried out, with special emphasis on the clinic, diagnosis, staging, treatment and prognosis.

PALABRAS CLAVE:

Enfermedad de Paget mamaria, cáncer de mama

KEY WORDS:

Paget disease of the breast, Breast cancer

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget mamaria es un carcinoma *in situ* que afecta la epidermis de la piel del pezón y/o la areola, a partir de un carcinoma intraductal mamario subyacente de los conductos galactóforos. Se estima que la enfermedad de Paget mamaria es entre el 0,5%-4% la expresión del cáncer de mama y clínicamente se manifiesta como una lesión eritematosa o edematosa, unilateral, en mujeres post-menopáusicas. Su clínica depende del momento del diagnóstico y de la demora en este, que puede estar relacionado con el conocimiento de la enfermedad y los diagnósticos diferenciales que plantea. Exponemos el caso de una paciente de 65 años de edad que acudió a nuestro servicio por presentar prurito y secreción serohemática del complejo areola-pezón y piel circundante de mama izquierda asociado a carcinoma ductal invasor homolateral con compromiso axilar.

CASO CLÍNICO

Paciente de 65 años con antecedentes de diabetes y tabaquismo, consulta por prurito y secreción serohemática de areola, pezón y piel circundante de mama izquierda. Refiere múltiples consultas previas a facultativos, que indican analgésicos y cremas locales, con respuesta parcial y curso recidivante. Evolución aproximada: 10 años.

Al examen físico se observa en mama izquierda lesión que compromete el complejo areola-pezón y gran parte de la piel circundante, de características erosivas, eritematoedematosas, indurada, de bordes irregulares y bien definidos, con áreas de descamación y secreción serohemática (Figura 1). Nódulo de 5x6cm en cuadrante superoexterno (CSE), adherido a planos profundos. Presenta conglomerado axilar izquierdo de 7×8 cm, adherido a planos profundos.

Los exámenes complementarios arrojaron los siguientes datos: mamografía BI-RADS V/VI, centellograma óseo sin particularidades; tomografía de tórax, abdomen y pelvis que muestran compromiso locorregional, sin compromiso a distancia.

Se realiza toma de biopsia del complejo areola/pezón y trucut (punción con aguja gruesa) de nódulo en cuadrante supero-externo de mama izquierda. Se recibe diagnóstico por anatomía patológica de carcinoma ductal infiltrante (grado histológico 2, grado nuclear 2, índice mitótico 2) y de Enfermedad de Paget Mamaria (Figuras 2, 3 y 4). Inmunomarcación: receptores de estrógeno 3%, receptores de progesterona 5%, HER2 3+ (Fig 5 y 6), KI67 55%.

Servicio de oncología estadifica a la paciente como cáncer de mama estadio IIIc y se decide iniciar neoadyuvancia con esquema AC (Doxorubicina y Ciclofosfamida) por 4 ciclos seguido de 12 ciclos semanales de Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab, el cual se encuentra realizando en la actualidad. Finalizado el mismo, se realizará cirugía de Madden (mastectomía radical modificada).

DISCUSIÓN

La enfermedad de Paget mamaria es una manifestación cutánea de una enfermedad maligna de la mama. El cuadro clínico de esta patología a nivel del pezón fue descripto por primera vez por Velpeau en 1856,[1] pero su asociación con carcinoma mamario no se informó hasta 1874 por el médico británico James Paget,[2] a raíz de 15 mujeres que presentaban ulceración crónica del pezón, las cuales desarrollaron cáncer de mama en un período de 2 años. En 1881 Thin describió el primer estudio histopatológico de esta entidad.[3, 4]

La enfermedad de Paget mamaria representa el 2-3% de las neoplasias de la mama. El 20% de los pacientes afectados presentan un carcinoma *in situ* subyacente al momento del diagnóstico, mientras que cerca del 30% desarrollarán a lo largo de su vida un carcinoma de mama invasor.[2, 5, 6]

Se presenta en el 70% de los casos en mujeres en edad postmenopáusica, aunque se han descripto casos en adolescentes[7] y en pacientes añosos (88 años).[8]

La etiopatogenia de la enfermedad de Paget mamaria aún permanece incierta.

Se han propuesto dos teorías para explicar su origen y su naturaleza.

– Teoría epidermotrópica: La teoría del epidermotropismo ductal sugiere que las células de Paget son células de un carcinoma intraductal que migran a través de los conductos galactóforos de la región subareolar hacia la epidermis.

– Teoría de la transformación *in situ*: La segunda teoría sostiene que la enfermedad de Paget se produce a partir de una transformación *in situ* de queratinocitos epidérmicos, independientemente de la presencia o no de un adenocarcinoma mamario.

En los casos en que la enfermedad de Paget no se asocia a un tumor de mama (estadio 0), se ha descrito la posibilidad del desarrollo de esta entidad a partir de las células de Toker, debido a la similitud morfológica e inmunorreactiva entre éstas y las células de Paget. Esta teoría está respaldada por estudios histológicos de casos con ausencia de cáncer de mama subyacente y por estudios de microscopía electrónica que demuestran uniones desmosómicas entre los queratinocitos y las células de Paget, hallazgo que se contrapone a la naturaleza migratoria de las células de Paget y sugiere un orígen intraepidérmico. Esta teoría explicaría también los casos de enfermedad de Paget asociados a un carcinoma de mama subyacente alejado del complejo areola-pezón. Las células Toker se identifican con métodos convencionales en 8-10% de los pezones. Son un hallazgo incidental, generalmente en la vecindad de las aperturas de los conductos galactóforos en la epidermis. Estas células son de menor tamaño que las células de Paget y tienen núcleos redondeados con escasa cromatina y citoplasma claro o pálido. Las células de Toker muestran reactividad para EMA, CAM5.2, y citoqueratina 7, pero son arreactivas para CEA y HER2/neu oncoproteina.[2, 9, 10]

La enfermedad de Paget mamaria comienza afectando el pezón, se extiende a la areola y en casos más avanzados involucra la piel circundante.[9, 11] Se presenta como una lesión de tipo eccematosa, indurada, de bordes irregulares y bien delimitados, de larga evolución, que puede acompañarse de eritema, descamación, costras, sangrado, secreción serohemática, ulceración y secreción a través del pezón. El tamaño es variable, en general entre 3 mm a 15 cm, y el compromiso habitual es unilateral, aunque hay aislados casos comunicados de enfermedad de Paget mamaria de compromiso bilateral.[12] En la mayoría de los casos, la lesión se encuentra infiltrada. El prurito suele estar presente desde el inicio de la enfermedad e incluso puede manifestarse antes de que la enfermedad sea clínicamente aparente. La duración de los síntomas antes del diagnóstico histológico se relata entre 6 y 8 meses.[13]

Desde el punto de vista histológico, la enfermedad de Paget mamaria se caracteriza por la invasión epidérmica de células de Paget, las cuales son células epiteliales que se caracterizan por tener un citoplasma claro abundante, y un núcleo atípico, grande e hipercromático. Estas células, si bien suelen localizarse en las capas más profundas de la epidermis y pueden en ocasiones formar estructuras

similares a glándulas, también pueden encontrarse dispersas en los estratos superficiales de la epidermis hasta la capa córnea.[5] La epidermis puede estar erosionada o hiperplásica con orto o paraqueratosis.[14] En cuanto a la inmunohistoquímica, la enfermedad de Paget expresa queratinas simples de tipo epitelial y glandular (queratina 7, CAM5.2) y otros antígenos glandulares como el antígeno epitelial de membrana (EMA), antígeno carcinoembrionario (CEA) y diferentes tipos de mucinas, pero nunca expresa queratinas de alto peso molecular ni antígenos melanocíticos. También expresa receptores androgénicos y oncoproteínas c- erb-B2 / HER- 2/neu y p53.

El diagnóstico se realiza basado en la sospecha clínica y mediante la confirmación anatomopatológica e inmunohistoquímica, a partir de la toma de biopsia del pezón. Esta última se puede realizar mediante un punch o biopsia incisional, que es la más apropiada.[5,10,15]

Los diagnósticos diferenciales que debemos tener en consideración incluyen patologías benignas (eccema, radiodermitis, adenoma de pezón) y malignas (enfermedad de Bowen, carcinoma basocelular, melanoma extensivo superficial).[10]

El tratamiento estándar para la enfermedad de Paget mamaria es quirúrgico. Sin embargo, debe definirse cuál es la cirugía óptima y la terapia de elección en función de la presencia o ausencia de un tumor mamario subyacente. Históricamente, el *gold standard* era la realización de mastectomía radical modificada con vaciamiento axilar o sin él.[16,17,18] Las dos razones que llevaban a la elección de esta técnica quirúrgica eran: 1- la alta incidencia de cáncer multifocal subyacente; 2- una lesión tumoral central en la mama era una contraindicación para realizar una cirugía conservadora de mama.Sin embargo, actualmente este último punto ya no es una contraindicación para realizar una cirugía conservadora. De esta forma, la cirugía conservadora (cuadrantectomía/ tumorectomía) es en la actualidad un tratamiento quirúrgico viable para aquellos pacientes que presentan carcinomas subyacentes susceptibles de escisión con un margen claro, siempre y cuando sea complementado posteriormente con radioterapia adyuvante.[17,18]Los pacientes con enfermedad de Paget mamaria corren el riesgo de ser infravalorados, con posibilidad de tener un tratamiento deficiente en términos de terapia sistémica adyuvante. Lo que en muchas ocasiones no se tiene en cuenta es que en estos pacientes los carcinomas asociados tienen una tendencia a ser agresivos y tener un mal pronóstico, especialmente aquellos pacientes que presentan metástasis ganglionares. Por ello, es preciso considerar la evaluación de los ganglios linfáticos mediante vaciamiento ganglionar axilar o biopsia de ganglio centinela. De esta forma, se recomienda el tratamiento adyuvante con radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o tratamiento anti-HER2/neu en función del estado de los ganglios linfáticos y las características específicas del tumor primario.[16,17,18]

CONCLUSIÓN

Las dermatosis crónicas del pezón o areola, no respondedoras a los tratamientos habituales, deben ser examinadas histológicamente a partir de una biopsia incisional del pezón, con el fin de alcanzar el diagnóstico preciso. En esta patología, que imita condiciones tumorales, infecciosas e inflamatorias del complejo areola-pezón, el retraso en la sospecha clínica y la toma de biopsia cambian el pronóstico y tratamiento de estos pacientes. En el caso expuesto, un diagnóstico tardío cambió totalmente el tratamiento y el pronóstico para la paciente, mientras que en casos en los cuales se arriba a un diagnóstico precoz tanto el tratamiento como el pronóstico son más favorables

IMÁGENES

Figura 1. Lesión que compromete el complejo areola-pezón y gran parte de la piel circundante, de características erosivas, eritemato -edematosas, indurada, de bordes irregulares y bien definidos, con áreas de descamación

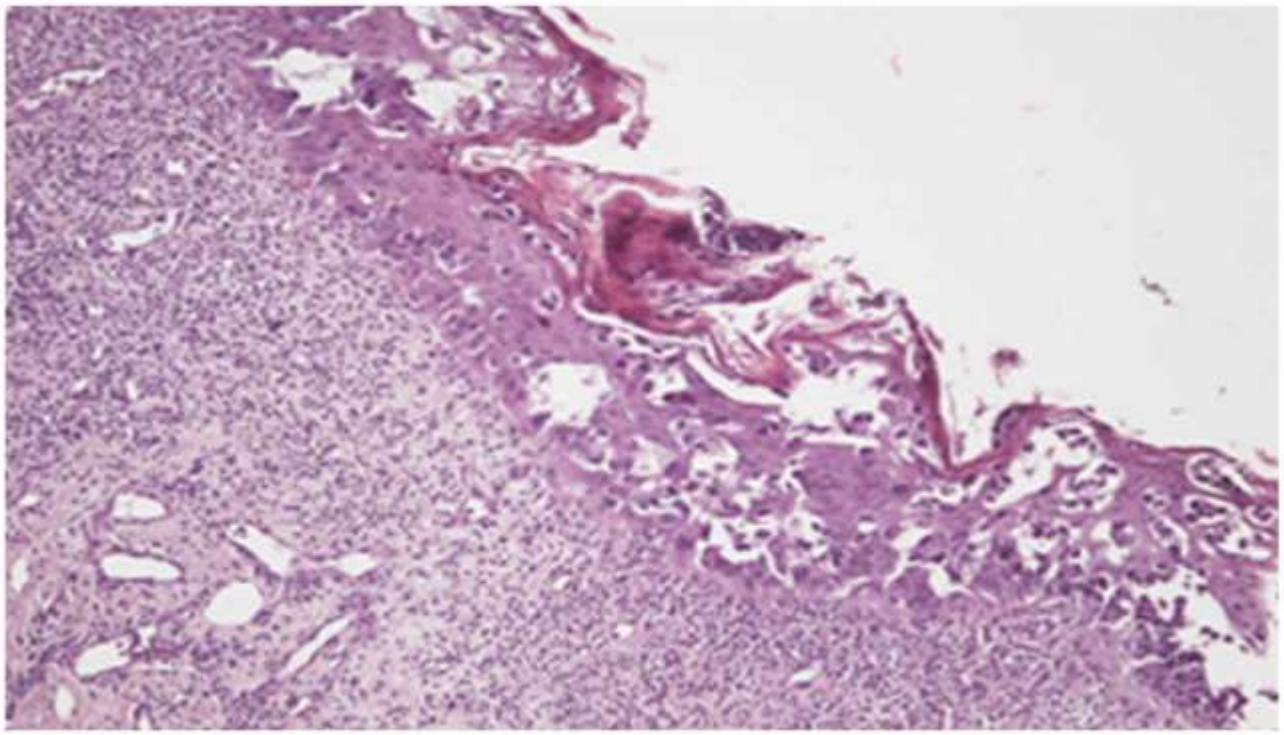

Figura 2. Piel con técnica de Hematoxilina y Eosina, aumento 10X

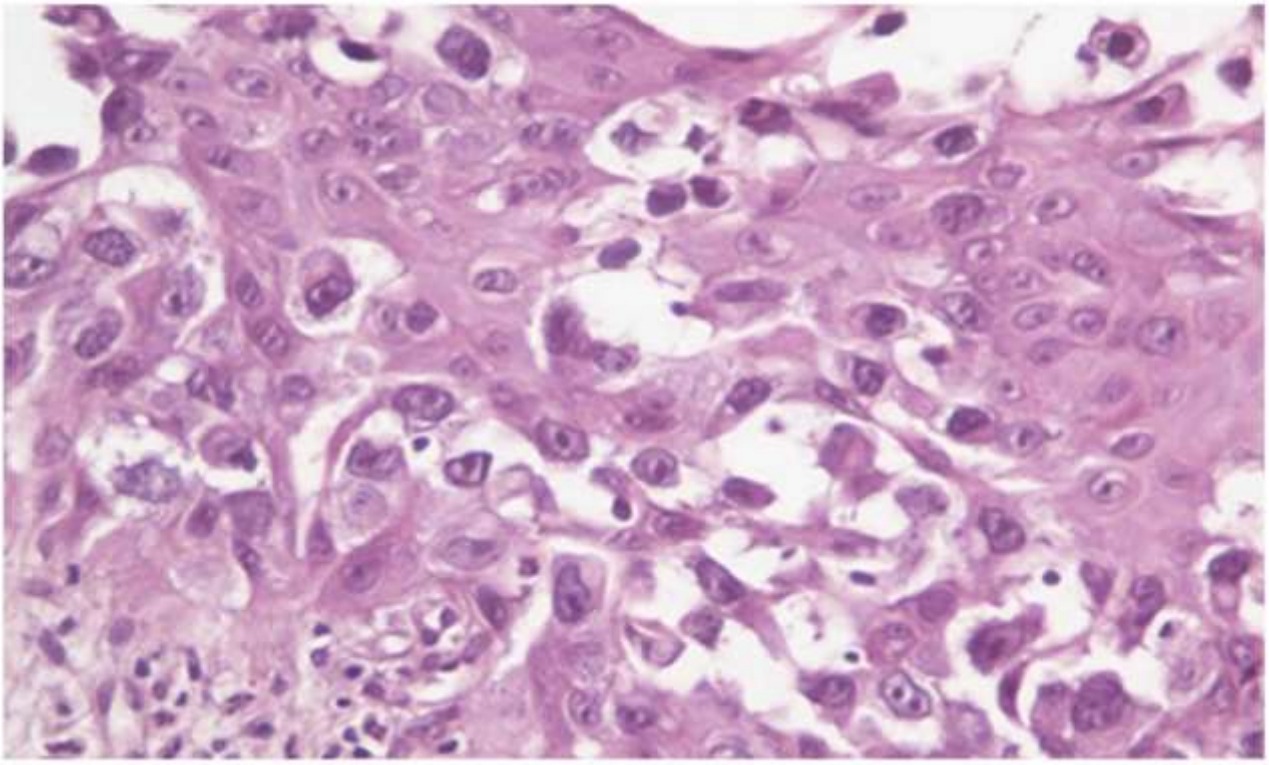

Figura 3. Piel con técnica de Hematoxilina y Eosina, aumento 40X

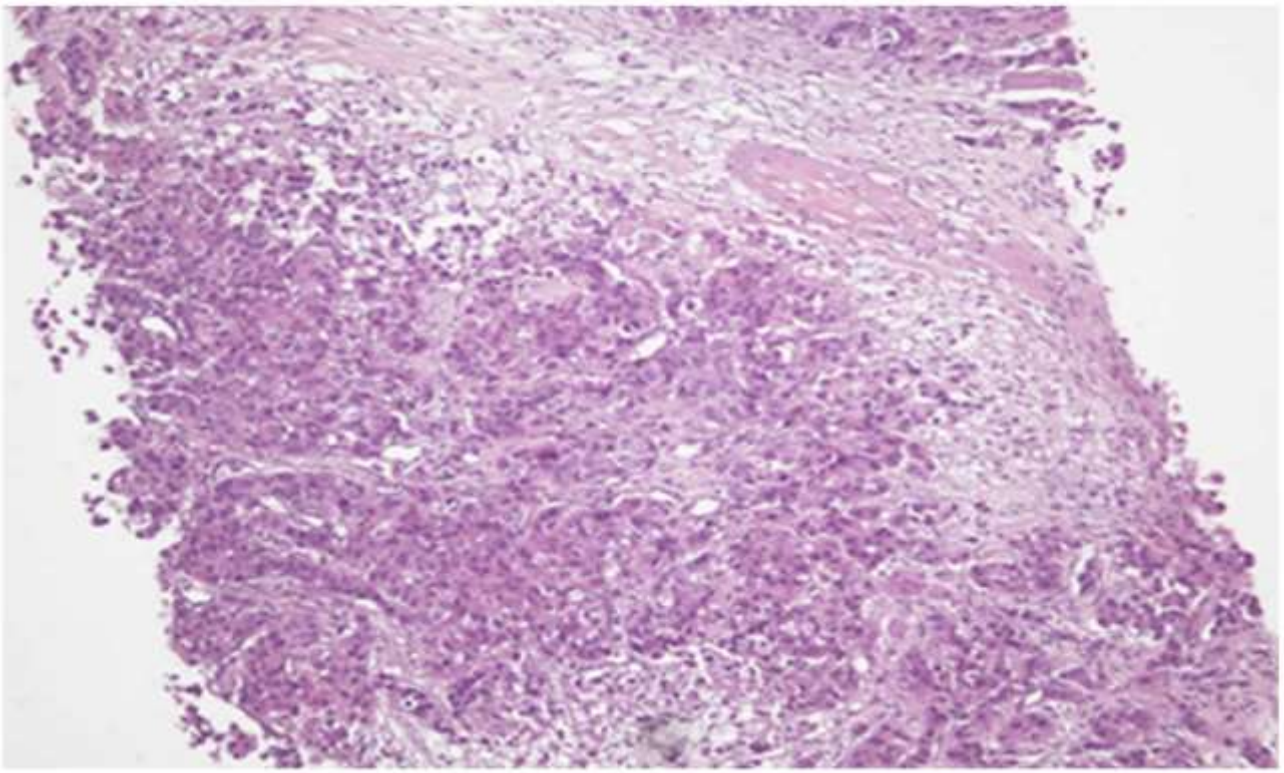

Figura 4. Mama con técnica de Hematoxilina y Eosina, aumento 40X

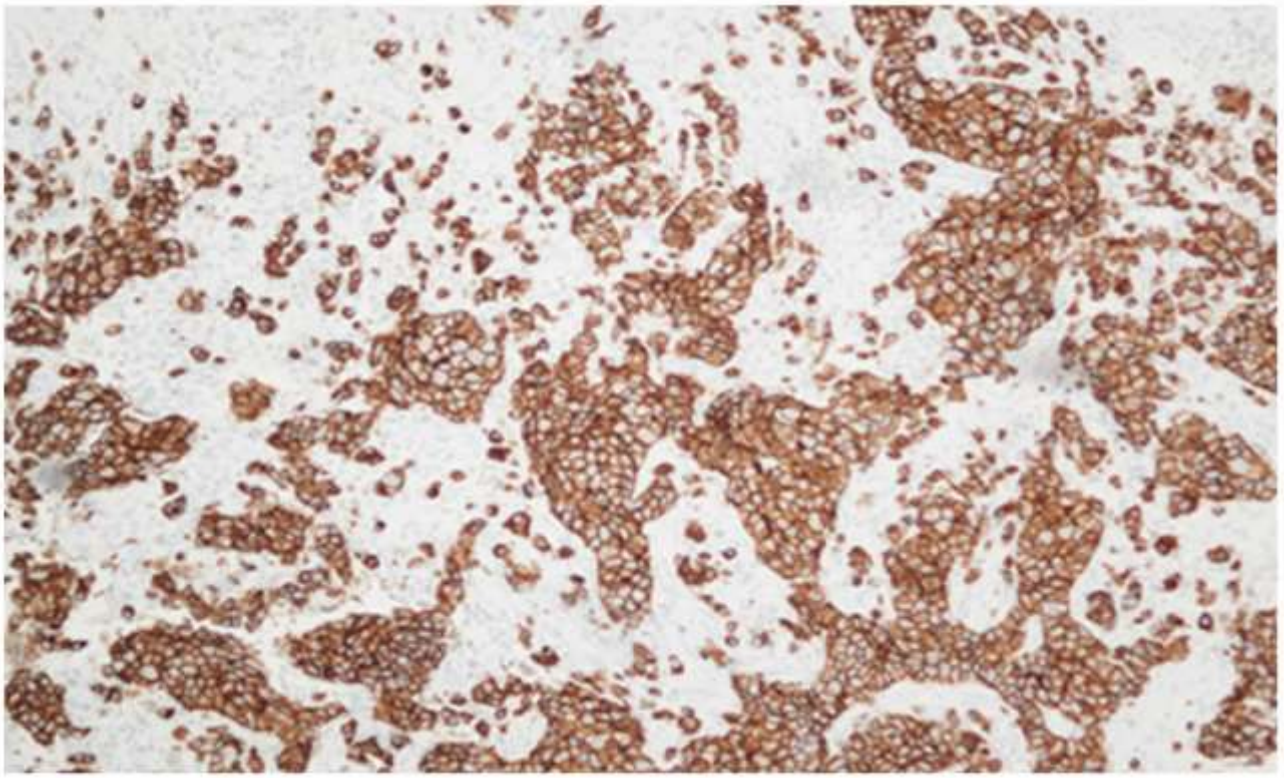

Figura 5. Mama con inmunohistoquímica para HER2, aumento 10X

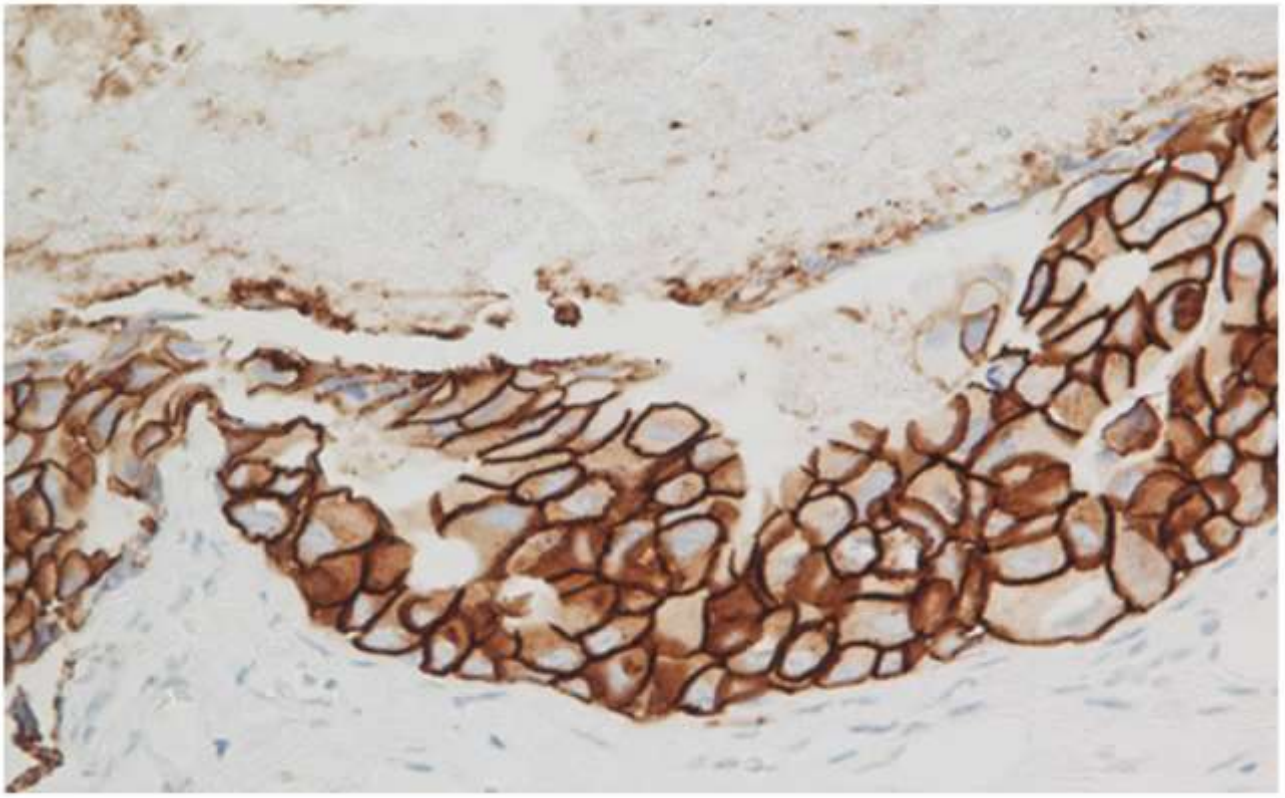

Figura 6. Piel con inmunohistoquímica para HER2, aumento 40X

REFERENCIAS

1. Lloyd J y Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. J Clin Pathol 2000; 53: 742-749.
2. Noguera M, Sauro de Carvalho M y Mazzuoccolo L. Enfermedad de Paget mamaria y extramamaria. Arch. Argent. 2011; 61: 122-127.
3. Velpeau, A. A treatise on the diseases of the breast and mammary region. London: Sydenham Society, 1856. 608 pp.
4. Paget, J. "On the disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland". St. Bartholomew Hosp Rep, Londres, Inglaterra.1874; 10: 87-89.
5. Vásquez M, Fassi MV, Garay I, Ruiz Lascano A y Kurpis, M. Enfermedad de Paget mamaria: Presentacion de dos casos. *Revista argentina de dermatología*, 2016; 97(1): 62-70.
6. Fitzpatrick T (2014). "Dermatología en medicina general". 8ª Edición. Volumen 1. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2012; 1371-1376.
7. Martin VG, Pellettiere EV, Gress D y Miller AW. Paget`s disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. J Cutan Pathol 1994; 21: 283-286.
8. Ascensao AC, Marques MS y Capitao-Mor M. Paget´s disease of the nipple. Clinical and pathological review of 109 female patients. Dermatologica. 1985; 170: 170-179.
9. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget´s disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21: 581-590.
10. Castillo E, Pérez J, Guerra K y Ponce A. Enfermedad de Paget mamaria. Caso clínico y revisión de la literatura. Cuad Cir 2010; 24: 21-27.
11. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Alba P, Mulè A *et al*. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated with bilateral breast carcinoma. Breast J 2005; 11: 355-356.
12. Cansu Karakas. Paget`s disease of breast. J Carcinog 2011; 10: 31.
13. Lourival Lopes L, Filho I, Ribeiro Soares L, Rodolpho Soares Lopes L, Milvia M, Enokihara A, Osores M y Nobuo M. Mammary and extramammary Paget's disease. An Bras Dermatol 2015 Mar-Apr; 90(2): 225-231.
14. Kollmorgen DR *et al*. Paget´s disease of the breast: A 33-year experience. J Am Coll Surg 1998; 187: 171-177.
15. Lopez Filho LL, Soarez Lopez LR, Michalany AO, Ribeiro Soares Lopez IM, Enokihara MMSS y Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget`s disease. An Bras Dermatol. 2015; 90(2): 225-231
16. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. "Cancer: Principles & Practice of Oncology". 10ed. Lippincott, Estados Unidos, 2015; 1117-1156.
17. Helme S, Hervey K y Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget`s disease. BJS 2015; 102: 1167-1174.
18. Wong SM, Freedman RA, Stamell E *et al*. Modern Trends in the Surgical Management of Paget's Disease. Ann Surg Oncol 2015; 22: 3308–3331.