

Enfermedad de Paget extramamaria con hiperplasia epitelial fibroepitelioma de Pinkus-like: reporte de un caso

Extramammary Paget's disease with fibroepitelioma of Pinkus-like epithelial hyperplasia: a case report

**Cindy Rodríguez-Arbi,¹ Antonio Paredes-Arcos,²
Gadwyn Sánchez-Félix,³ Tomás Carbajal-Chávez⁴**

RESUMEN

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es un carcinoma epidérmico de diferenciación apocrina que se origina en la epidermis o secundario a la diseminación epidérmica de neoplasias adyacentes o a distancia. Por lo general se localiza en la región anogenital, siendo la zona vulvar la más afectada. Típicamente se presenta como una placa demarcada eritematosa exudativa e indurada. En la histopatología se observa una infiltración epidérmica difusa por células ovaladas con citoplasma PAS positivo y núcleo pleomórfico, conocidas como células de Paget. El fibroepitelioma de Pinkus es un tipo infrecuente de carcinoma basocelular caracterizada por cordones anastomosados de células basaloides y estructuras similares a los folículos pilosos que rodean un estroma fibrovascular que se extiende desde la epidermis hacia la dermis y termina en prominencias de células basaloides. Se presenta un caso de EPEM en una paciente adulta mayor con la peculiaridad de presentar hiperplasia epidérmica fibroepitelioma de Pinkus-like en la histopatología.

PALABRAS CLAVE. Enfermedad de Paget extramamaria, hiperplasia epidérmica.

ABSTRACT

Extramammary Paget's disease (EMPD) is a carcinoma epidermal of apocrine differentiation, which originates in the epidermis or secondary to the adjacent neoplasms epidermotropa spread or distance. Usually it is located in the anogenital region, the vulvar area being the most affected. It typically occurs as a demarcated exudative and indurated erythematous plaque. Histopathology shows a diffuse epidermal infiltration by oval with cytoplasm cells PAS positive and core Pleomorphic, known as Paget's cells. The fibroepithelioma of Pinkus is an uncommon type of basal cell carcinoma characterized by anastomosing cords of basaloid cells and structures similar to hair follicles that surround a stroma fibrovascular that extends from the epidermis into the dermis and ends at prominences of basaloid cells. We present a case of

EMPD in one patient with the peculiarity adult present epidermal hyperplasia Pinkus-like fibroepithelioma in histopathology.

KEY WORDS. Extramammary Paget's, epidermal hyperplasia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) es una neoplasia infrecuente que generalmente se localiza en la región anogenital, donde la zona vulvar es la más afectada. Es una enfermedad muy infrecuente, con una relación hombre/mujer de 1 a 3, y con una edad media de aparición de 60 a 70 años.¹

Es un carcinoma epidérmico de diferenciación apocrina que se origina en la epidermis o secundario a la diseminación epidérmica de una neoplasia adyacentes o a distancia.¹ Usualmente se presenta como una placa demarcada eritematosa exudativa.² Clínicamente puede simular psoriasis invertida, intertrigo candidiásico, liquen simple crónico, liquen escleroatrófico y carcinoma epidermoide intraepidérmico.¹

1 Médico residente de Dermatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Lima, Perú.

2 Médico asistente. Servicio de dermatología, HNERM. Lima, Perú.

3 Médico jefe de servicio de dermatología, HNERM. Lima, Perú.

4 Médico asistente. Servicio de Anatomía patológica, HNERM. Lima, Perú.

Se reconocen dos formas de la EPEM. Las formas primarias son adenocarcinomas de diferenciación apocrina y las formas secundarias son consecuencia de un tumor en las cercanías de la lesión o a distancia, con diseminación a la piel por células tumorales epidermótropas.¹ La estirpe neoplásica inicial habitualmente es visceral como del recto, canal anal, vejiga, uretra y próstata.

En la histopatología, se observa una infiltración epidérmica difusa por formaciones celulares ovaladas con citoplasma PAS positivo y núcleo pleomórfico, conocidas como células de Paget. En la inmunohistoquímica, la tinción positiva para citoqueratina 7, proteína 15 del fluido de la enfermedad macroquística (GCDFP15) y con el antígeno carcinoembrionario (CEA) a veces es necesaria para diferenciar de entidades como enfermedad de Bowen y melanoma de extensión superficial.²

En la EPEM puede haber una llamativa hiperplasia epidérmica, a veces papilomatosa o imitando un fibroepitelioma de Pinkus (FEP), el cual es considerado un tipo infrecuente de carcinoma basocelular.³

A continuación se reporta un caso de EPEM secundaria con hiperplasia epidérmica tipo FEP-like, con descripción de sus características clínicas e histopatológicas.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 81 años, natural de Cajamarca y procedente de La Libertad, con antecedente de adenocarcinoma primario de recto bien diferenciado diagnosticado en 2006 y trastorno depresivo en 2008. Paciente refiere iniciar su cuadro clínico hace cinco años con un nódulo en la región perianal que aumenta de tamaño progresivamente y forma una placa ulcerada, friable y dolorosa que se extiende hacia los glúteos. Esta lesión era refractaria a tratamiento con corticoides y antimicóticos tópicos, por lo cual se decidió su hospitalización para estudio y tratamiento.

Al examen físico se encuentra una paciente con funciones vitales estables, a nivel de región perianal y glúteos presentaba una placa infiltrada con zonas ulceradas de bordes irregulares, color violáceo con centro eritematoso y ligeramente friable. Además onicodistrofia en la uña de del primer dedo de ambos pies, edema leve en ambas piernas y adenopatías de aproximadamente 2 cm de diámetro en región inguinal izquierda (figura 1). Por los hallazgos descritos; los diagnósticos planteados inicialmente fueron EPEM secundaria, neoplasia perianal a descartar carcinoma epidermoide, candidiasis erosiva y herpes recurrente del inmunosuprimido.



Figura 1. Lesión tipo placa ulcerada, eritematosa, infiltrada a la palpación con áreas friables, que se extiende desde la región perineal hasta los glúteos.

Dentro de los exámenes auxiliares de laboratorio se obtuvo un hemograma que evidenciaba anemia leve normocítica normocrómica, velocidad de sedimentación en 46 mm/h y antígeno carcinoembrionario en 98,1 ng/mL. Asimismo, se realizó tomografía de tórax, abdomen y pelvis, en donde se evidenció una lesión neoforativa extensa entre el canal anal, ampolla rectal y margen perineal con diámetro 65 x 48 mm en relación a neoplasia maligna primaria, edema de mesorrecto que implica infiltración local y adenomegalias inguinales izquierdas compatible con metástasis.

Se realizó proctosigmoidoscopia compatible con neoplasia maligna del canal anal con infiltración perianal, resultando la anatomía patológica en carcinoma indiferenciado con células en anillo de sello infiltrante. Ante la mayor sospecha de una EPEM secundaria, se decide realizar una biopsia de piel de la lesión en región glútea.

Se procedió a realizar una biopsia de la lesión para confirmar el diagnóstico. El estudio anatomopatológico a una visión panorámica evidencia hiperplasia epitelial en forma trabeculada que se extiende a la dermis (figura 2). A mayor aumento se observan cordones de células epiteliales anastomosadas, que se extienden desde la epidermis, rodean a un estroma que contiene fibras de colágeno y fibroblastos (figura 3). Estos hallazgos, similares a los observados en el FEP (considerado una variedad de carcinoma basocelular), causaron desconcierto en un inicio; sin embargo, la clave del diagnóstico fue la presencia en la epidermis de células de aspecto pagetoide (grandes, con abundante citoplasma pálido y núcleo pleomórfico) diseminadas dentro de los cordones anteriormente descritos.

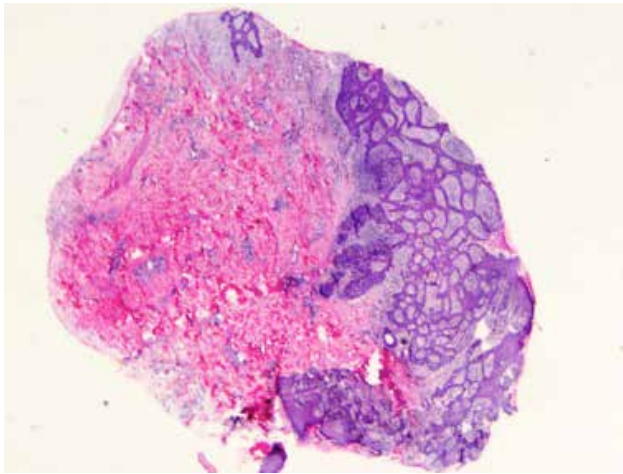


Figura 2. Vista panorámica de la biopsia donde se observa hiperplasia epitelial en forma trabeculada que se extiende a la dermis.

De igual manera, la inmunohistoquímica permitió confirmar el diagnóstico. Fue positiva a la tinción de citoqueratina 20 y negativa para citoqueratina 7 (figura 4), lo cual es compatible con el diagnóstico de EPEM.

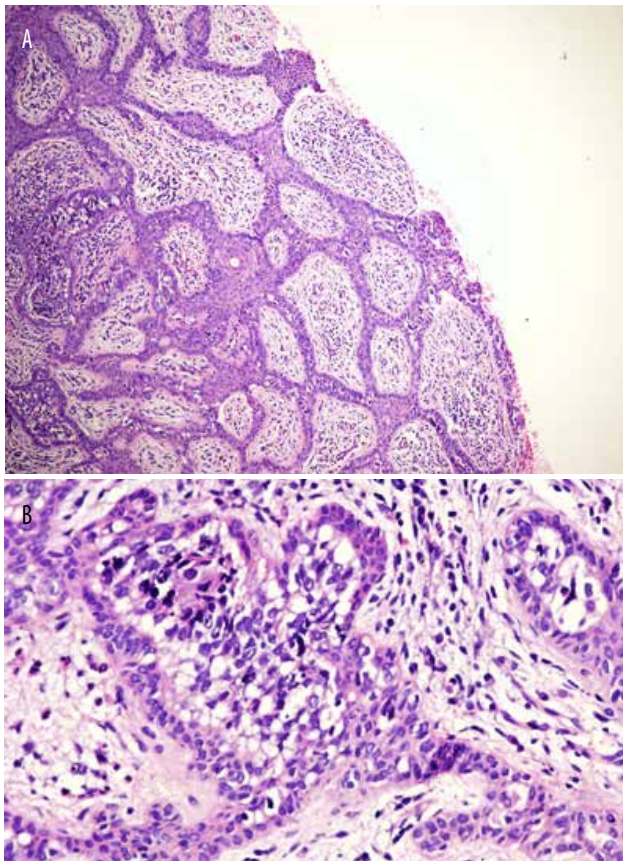


Figura 3. A. Biopsia a mayor aumento. Cordones de células epiteliales anastomosadas, que se extienden desde la epidermis y rodean a un estroma fibroso. B. Presencia de células pagetoides dentro de los cordones de células epiteliales.

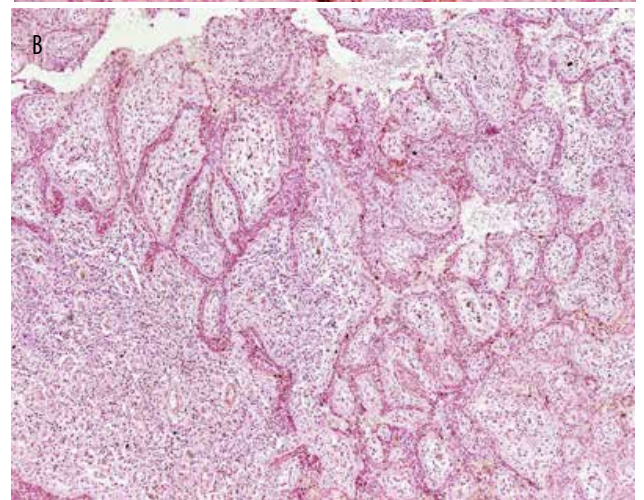
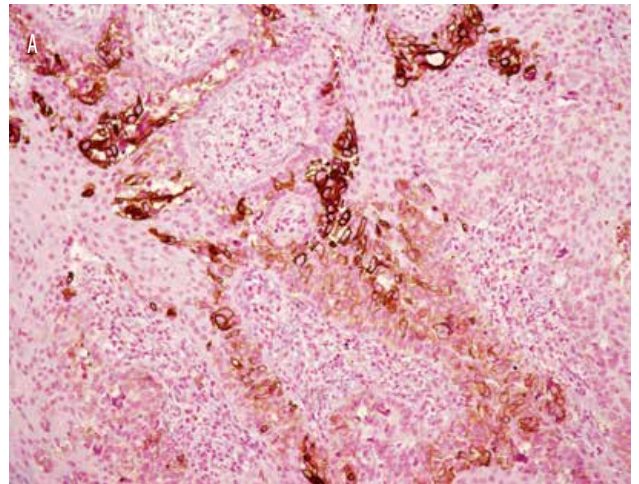


Figura 4. Inmunohistoquímica. A. CK20 marca las células de citoplasma claro dentro de los cordones. B. Negativa para CK7.

Con el diagnóstico de enfermedad de Paget confirmado, se decidió optar por la radioterapia como tratamiento dado la edad de la paciente y el estado avanzado de la enfermedad. Lamentablemente, la paciente se perdió durante el seguimiento a los dos meses de iniciado el tratamiento, por lo que se desconoce el estado actual de la lesión.

COMENTARIO

La EPEM es un carcinoma epidérmico de diferenciación apocrina que se origina en la epidermis o secundario a la diseminación epidermótrona de neoplasias adyacentes o a distancia.¹

Es una enfermedad muy infrecuente, con predominio de 3:1 a favor de la mujer, La edad media de aparición ocurre entre los 60 y 70 años y tiene predilección por áreas, con predominio de glándulas apocrinas incluida la vulva, pene, escroto, ano y región perianal y axilar. En la mujer el sitio más afectado es la región vulvar y en el hombre

se compromete más el área anogenital.⁴ El caso presentado coincide con estas características descritas en la literatura.

Destaca por su implicación pronóstica, la localización en área perianal, pues hasta en 50% de los casos puede encontrarse asociada una neoplasia anorrectal.¹ Típicamente se presenta como una placa eritematosa de bordes delimitados, exudativa y con diferentes grados de induración.² Al inicio es unilateral y se extiende formando un borde policíclico bien marcado. Luego aparecen erosiones y excoriaciones, producto del rascado, que se agregan al cuadro y que se van haciendo infiltrativas.⁴ Es raro pero también se han descrito presentaciones como un nódulo elevado o una masa palpable.¹

El prurito es el síntoma más frecuente de EPEM, ocurriendo en 70% de los pacientes. Otros síntomas incluyen ardor, dolor, sensibilidad, sangrado y exudación; 10 % de los casos de EPEM son asintomáticos.² El diagnóstico diferencial incluye eccema crónico, el liquen escleroatrófico, candidiasis, psoriasis invertida, carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen, entre otros.¹

Se distinguen dos formas de EPEM, la forma primaria que tiene como origen la formación de un carcinoma apocrino intraepidérmico y la forma secundaria que constituye la diseminación epidérmica de un carcinoma visceral asociado,¹ que va de 43 % a 80 %.⁵

Goldblum y Hart reconocen dos subtipos de enfermedad de Paget anal, un tipo que corresponde a diferenciación endodérmica, con glándulas de tipo gastrointestinal con necrosis intraluminal y numerosas células en anillo de sello CK20 positivo y GCDFP-15 (proteína 15 del fluido de la enfermedad macroquística) negativo y asociación frecuente con adenocarcinoma rectal. El otro tipo corresponde a una neoplasia intraepitelial, con diferenciación de glándula sudorípara, CK20 negativo y GCDFP-15 positivo.⁶

Histológicamente las células de Paget involucran la epidermis, donde generalmente forman grupos o nidos. En más de 90% de los casos, las células pagetoides contienen mucina citoplasmática que tiñen positivamente con mucicarmina y PAS.²

La inmunohistoquímica es necesaria para diferenciar de procesos como enfermedad de Bowen y melanoma de extensión superficial. En los casos de EPEM, la tinción es positiva para citoqueratina 7, proteína S-100 y CEA.²

En ese sentido, la inmunohistoquímica ayuda a diferenciar entre las formas de EPEM. Para el caso de EPEM primaria resulta positiva para EMA (antígeno epitelial antimembrana), CAM 5.2 (anticitoqueratina), citoqueratina 7 (CK7) y negativo para citoqueratina 20

(CK 20). En el caso de EPEM secundaria es positivo EMA, CAM 5.2 y puede ser positivo o negativo para CK7 y CK20. La positividad de CK20 indica el origen extracutáneo de las células pagetoides, sin embargo su negatividad no descarta la presencia de una neoplasia subyacente asociada.²

Tal como sucedió en el presente caso, se han reportado casos de EPEM con hiperplasia epidérmica. Así en el estudio de serie de casos de Ishida-Yamamoto y colaboradores, se revisaron 35 casos de enfermedad de Paget anogenital y se caracterizaron el espectro de lesiones epidérmicas proliferativas asociadas.⁷

Los resultados fueron hiperplasia escamosa en 34 %, hiperplasia fibroepiteliomatosa Pinkus-like en 32 % e hiperplasia papilomatosa en 29 % de los casos. No se encontró asociación entre el tipo de hiperplasia y la presencia de neoplasia maligna oculta regional.

La hiperplasia FEP-like ocurrió en 69 % de casos de enfermedad de Paget perianal en comparación a 9 % de casos que se localizaron en región vulvar.⁷

Las características microscópicas de la hiperplasia escamosa incluyen engrosamiento de la epidermis asociado a hiperqueratosis. En la hiperplasia papilomatosa se observa paraqueratosis y papilas exofíticas o verrucosas. En el caso de la hiperplasia FEP-like se evidenció cordones de células epiteliales anastomosadas que se extienden desde la epidermis y rodea a un estroma fibroso, además se observaban células de Paget entre los cordones epiteliales y en la superficie acantótica.⁷

El hallazgo de hiperplasia fibroepiteliomatosa en piel anogenital debe promover la búsqueda de células de Paget para descartar el diagnóstico de FEP, el cual es una variante infrecuente de carcinoma basocelular, además que la ubicación en zona anogenital es poco frecuente para este carcinoma.

Por otro lado el FEP es un tumor cupuliforme eritematoso y corresponde a un tipo infrecuente de carcinoma basocelular, que se presenta entre los 40 y 60 años de edad sin diferencia de género y es más frecuente en la región lumbosacra.

En la anatomía patológica se observan cordones anastomosados de células basaloides y estructuras similares a los folículos pilosos que rodean un estroma fibrovascular que se extiende desde la epidermis hacia la dermis y termina en prominencias de células basaloides. Es importante realizar el diagnóstico diferencial oportuno ya que el tratamiento y pronóstico son diferentes para cada patología.³

En el caso presentado se evidenció hiperplasia epidérmica del tipo fibroepiteliomatosa. Tal y como sugieren otros autores, debe existir alguna relación entre la EPEM y la

hiperplasia fibroepiteliomatosa, debido a que la mayoría de casos reportados de EPDM con este tipo de hiperplasia ocurren en la región anogenital. Además la hiperplasia epidérmica es más frecuente en la Enfermedad de Paget anogenital en comparación a la axilar.⁷

Se han descrito patologías con hiperplasia epidérmica inducidas por el estroma y se ha reconocido el rol principal de la dermis papilar modificada donde existen capilares y fibroblastos con fibras de colágeno delgadas y abundante mucina. De esta manera, se plantea que la zona anogenital puede proveer un ambiente único para el desarrollo de hiperplasia epidérmica. Por lo tanto, la enfermedad de Paget anogenital debe ser incluida a la lista de enfermedades asociadas a hiperplasia epidérmica inducida por estroma.⁷

En ese sentido, se debe continuar investigando sobre estas respuestas de hiperplasia epidérmica como la observada en el carcinoma basocelular, las cuales están relacionadas con la inhibición de la vía de señalización Hedgehog.⁷

El tratamiento de elección de la EPDM que no se asocia a neoplasias a distancia es la cirugía, que puede asociarse con la técnica micrográfica de Mohs, electroterapia, criocirugía y radioterapia.⁸

La extirpación quirúrgica en ocasiones es muy mutilante y a pesar de estas extirpaciones amplias el índice de recurrencia puede llegar a 25%.⁹ Este porcentaje se reduce hasta el 10% si se realiza mediante la técnica de Mohs.¹

Otras modalidades de tratamientos son el láser de dióxido de carbono y neodimio, electrocoagulación y la terapia fotodinámica.⁸ El imiquimod tópico y la terapia fotodinámica no se recomiendan como tratamiento estándar aunque algunos autores lo han utilizado con éxito.¹⁰

En cuanto al pronóstico, los factores que se consideran válidos son: la afección linfovascular, la positividad de los bordes de resección, la invasión de la dermis y la asociación a otro tumor, estos dos últimos indican mal pronóstico.¹⁴

El pronóstico es bueno cuando se diagnostica en fases precoces y se logra una supervivencia mayor de 90% a los cinco años en EPDM primaria limitada a epidermis. Es necesario el seguimiento a largo plazo por el elevado índice de recurrencia.¹

CONCLUSIONES

La enfermedad de Paget extramamaria (EPDM) es una neoplasia infrecuente, que se presenta de dos formas. Las formas primarias son adenocarcinomas de diferenciación apocrina y las formas secundarias son consecuencia de un tumor en las cercanías de la lesión o a distancia, con diseminación a piel por células tumorales epidermótropas.

Aunque cuenta con hallazgos característicos en la histopatología, se han descrito tipos de hiperplasias epidérmicas asociadas, dentro de las cuales está la del tipo fibroepitelioma de Pinkus-like) FEP-like, lo que podría causar desconcierto inicial en el diagnóstico diferencial.

Según reportes encontrados en la literatura, se ha planteado que la enfermedad de Paget en particular la anogenital debería ser incluida dentro de la lista de enfermedades que pueden estar asociadas con hiperplasia epidérmica inducida por el estroma, como es el caso de los dermatofibromas. Se presentó el caso, ya que, de por sí, la EPDM es una neoplasia infrecuente, mucho más infrecuente resulta el tipo de hiperplasia epidérmica encontrada en este caso.

Aún se requiere de mayor investigación sobre estas respuestas de hiperplasia epidérmica como la que se observa en el carcinoma basocelular, las cuales están relacionadas con la inhibición de la vía de señalización Hedgehog. De igual manera, se requieren estudios moleculares del FEP y la hiperplasia FEP-like en la enfermedad de Paget, para esclarecer si son entidades distintas o patológicamente relacionadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pulido A, Baniandrés O, Borregón P, Cano, Parra V, Suárez R, Lázaro P. Enfermedad de Paget extramamaria como forma de presentación de un adenocarcinoma de canal anal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2011; 34(5):376-377.
2. Kim J, Jeong, Kang H, Yu H. Nodular extramammary Paget disease with fibroepitheliomatosa hyperplasia. *Cutis*. 2014;94(6):276-278.
3. Ioannidis O, Papaemmanuil S, Kakoutis E, Papadopoulos G, Chatzopoulos S, Kotronis A, Makrantonakis N. Fibroepithelioma of Pinkus in continuity with nodular basal cell carcinoma: supporting evidence of the malignant nature of the disease. *Pathol Oncol Res*. 2011; 17:155-157.
4. Grinspan Bozza, N, Sánchez, GF, Chajade, EF, Salinas Mejía, AM. Enfermedad de Paget extramamaria perianal. *Rev Arg Dermatol*. 2010;91(4): 1-9.
5. Herrera Sánchez M, Fernández Suárez R, Gómez Calcerrada MR. Enfermedad de Paget extramamaria vulvar de 15 años de evolución. *Actas Dermosifiliogr*. 1995;86:599-602.
6. Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease. A histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 170.
7. Ishida-Yamamoto A, Sato K, Wada T, et al. Fibroepithelioma-like changes occurring in perianal Paget's disease with rectal mucinous carcinoma: case report and review of 49 cases of extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol*. 2002;29:185-189.
8. Torre AC, Subizar D, González Ramos M del C, Enz PA, Kowalczyk A, Galimberti R. Eccema vulvar crónico? *Rev Hospital Italiano B Aires*. 2008;2: 93-94.
9. Tanaka VD, Sanches JA, Torezan L, Niwa AB, Festa Neto C. Mammary and extramammary Paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64:599-606.
10. Vereecken P, Awada A, Ghanem G, Marques da Costa C, Larsimont D, et al. A therapeutic approach to perianal extramammary Paget's disease: topical imiquimod can be useful to prevent or defer surgery. *Med Sci Monit*. 2007; 13:75-7.

Correspondencia: Dra. Cindy Rodriguez Arbi
cra182@gmail.com

Fecha de recepción: 13 de julio de 2015.

Fecha de aceptación: 12 de agosto de 2015.