



**GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL**  
**México • La Ciudad de la Esperanza**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS**  
**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**DERMATOPATOLOGÍA**

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA**  
**EN EL CENTRO DERMATOLOGICO “DR LADISLAO DE LA**  
**PASCUA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**  
**TRANSVERSAL ANALITICO**

**PRESENTADO POR: DRA. MARIBET GONZÁLEZ GONZÁLEZ**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA**



**DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ**

**DIRECTORAS DE TESIS: DRA. JOSEFA NOVALES SANTACOLOMA**  
**DRA. GISELA NAVARRETE FRANCO**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS.

### ***A Dios y a San Judas Tadeo***

Por la bendición de vivir, darme fuerzas para seguir adelante en todas las adversidades y poder cumplir mis metas y propósitos.

### ***A Cholita,***

Por que sé que en donde quiera que te encuentres siempre me estás llenando de bendiciones.

### ***A mi madre,***

Por tu gran amor y comprensión que hicieron posible que llegara a ser quien soy.

### ***A mi padre,***

Que por tu deseo de superación y de darnos una vida mejor, llegaste a ésta ciudad a trabajar, dándome la herencia en vida más valiosa, mis estudios.

A mis hermanas: **A**ngeles, **G**udulia, **A**licia, **A**driana y **M**artha, las amo.

***A Sergio y Armando,***

Por permitirme ser parte de su familia.

***A mis niños:***

Angel Rafael, Frida Ximena, Diego Sagel, Eduardo Daniel, Fernanda y la pequeña Daniela, que son la alegría de mi vida.

***A mi tía Lupe y mi tío Francisco***

De los que he recibido todo el apoyo y cariño de padres.

***A mis maestros: Dra. Josefa Novales, Dra. Gisela Navarrete y Dr. Alberto Ramos-Garibay***

Por su paciencia, confianza y apoyo; y mi más profundo respeto y admiración.

***A Carito, Beto y Lupita***

Que son una parte indispensable de mi formación.

***A Verónica Merelo y Gabriel Martínez,***

Que me devolvieron la confianza de creer otra vez en la amistad.

***A Gabriela Fernández e Ivonne Godoy,***

Por seguir conservando nuestra amistad.

***A Enrique,***

Por compartir los mejores momentos de mi vida, por su amor, ternura, amistad y consejos que me ayudaron a tomar decisiones importantes en mi vida y poder superar los malos momentos.

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCCION.....                        | 3  |
| HISTORIA.....                            | 4  |
| EPIDEMIOLOGIA.....                       | 4  |
| ETIOPATOGENIA.....                       | 5  |
| CUADRO CLINICO.....                      | 6  |
| HISTOPATOLOGIA.....                      | 11 |
| MICROSCOPIA ELECTRONICA.....             | 19 |
| DIAGNOSTICO.....                         | 20 |
| DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.....          | 20 |
| TRATAMIENTO.....                         | 20 |
| EVOLUCION Y PRONOSTICO.....              | 21 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....          | 22 |
| JUSTIFICACION.....                       | 22 |
| OBJETIVO GENERAL.....                    | 22 |
| OBJETIVOS ESPECIFICOS.....               | 23 |
| MATERIAL Y METODOS.....                  | 23 |
| TIPO DE ESTUDIO.....                     | 23 |
| METODOLOGIA.....                         | 23 |
| CRITERIOS DE INCLUSION.....              | 24 |
| CRITERIOS DE EXCLUSION.....              | 24 |
| VARIABLES Y CRITERIOS DE EVALUACION..... | 24 |
| VARIABLE INDEPENDIENTE.....              | 24 |

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| VARIABLE DEPENDIENTE.....            | 24 |
| VARIABLES DE INTERES SECUNDARIO..... | 25 |
| ANALISIS DE DATOS.....               | 25 |
| RECURSOS FISICOS Y HUMANOS.....      | 25 |
| RESULTADOS.....                      | 26 |
| COMENTARIOS.....                     | 36 |
| BIBLIOGRAFIA.....                    | 38 |

## **INTRODUCCIÓN.**

Sir James Paget describió por primera vez la Enfermedad de Paget mamaria en 1874 al observar varios casos de una enfermedad cutánea crónica del pezón y de la areola, que precedía a un cáncer mamario. En los años siguientes se publicaron varios casos de la Enfermedad de Paget extramamaria, localizados en el escroto, pene, perineo y vulva. La Enfermedad de Paget presenta diversos aspectos clínicos según su localización, en particular la mucosa o cutánea. Sin embargo, el aspecto histológico varía muy poco cualquiera que sea la región afectada. Esto explica las controversias sobre la patogenia de la enfermedad, que puede variar según sea la naturaleza mamaria o extramamaria. La Enfermedad de Paget mamaria está casi siempre asociada a un carcinoma mamario subyacente y con pronóstico desfavorable.

La Enfermedad de Paget extramamaria, afecta sobre todo la vulva, las regiones perianal, perineal y axilar. Las lesiones cutáneas son parecidas a las de la Enfermedad de Paget mamaria; en el caso de lesiones en mucosas, estas son más erosivas y exudativas. El principal síntoma es el prurito. La Enfermedad de Paget extramamaria está asociada a un cáncer en el 24 al 33% de los casos. El aspecto histológico e inmunohistoquímico es comparable al de la Enfermedad de Paget mamaria. El tratamiento es quirúrgico y consiste en la extirpación de la zona afectada y del eventual cáncer asociado. El pronóstico depende la de presencia de un cáncer asociado, ya sea anexial o a distancia. A menudo, la enfermedad es aislada y el pronóstico es favorable; no obstante, se presentan recidivas locales frecuentes después del tratamiento que se deben operar o irradiar.



## **HISTORIA**

La Enfermedad de Paget fué descrita por primera vez en 1874 por el patólogo y cirujano inglés Sir James Paget, quien informó sobre 15 mujeres con una patología eccematosa crónica del pezón y areola, asociada con carcinoma intraductal de la glándula mamaria subyacente. La primera descripción histológica la realizó George Thin en 1881. En 1889 Crocker describió el primer caso de Enfermedad de Paget extramamaria en glándula y pene; y en 1901 Dubreuilh informó sobre el primer caso de Enfermedad de Paget extramamaria en la vulva.

(1) (2)

## **EPIDEMIOLOGIA**

A diferencia de la Enfermedad de Paget mamaria, la Enfermedad de Paget extramamaria está asociada a un cáncer anexial subyacente sólo en el 24 al 33% de los casos y a un cáncer visceral a distancia en el 12 al 15%; esta enfermedad con poca frecuencia es mortal. Los carcinomas anexiales afectan sobre todo a las glándulas sudoríparas apocrinas (adenocarcinomas de los anexos) y muy excepcionalmente a las glándulas de Bartholin en caso de localización vulvar. La enfermedad de Paget extramamaria es más frecuente en la mujer, pero menos que la enfermedad de Paget mamaria. Con una relación de 2.4:1, resultado de la preponderancia de las lesiones vulvares. Se observa a menudo entre los 50 y 60 años. Las edades extremas son 34 y 87 años. Los cánceres frecuentemente asociados son los de mama <sup>(3)</sup>, vejiga <sup>(4)</sup> y cuello uterino; pero también de recto, colon, próstata, ovarios, uretra, vagina, endometrio, cervix y riñón. <sup>(5)</sup> Se han publicado por lo menos seis casos de Enfermedad de Paget extramamaria

familiar: un caso de enfermedad escrotal en un padre y su hijo y varios casos entre hermanos. <sup>(6)</sup>

## **ETIOPATOGENIA**

Como en el caso de la Enfermedad de Paget mamaria, existen dos hipótesis sobre su patogenia, en la primera, la Enfermedad de Paget Extramamaria sería una metástasis epidérmica de un carcinoma subyacente, que es difícilmente aceptada, ya que a menudo es aislada, incluso cuando es multifocal.

Por otro lado, la segunda teoría se basa en el proceso embriológico de diferenciación; las células de Paget se desarrollarían a partir de las células epidérmicas indiferenciadas de la capa basal del estrato germinativo. Su transformación en células glandulares malignas de tipo apocrino se debería a una diferenciación anormal de las células precursoras. La enfermedad de Paget constituiría un adenocarcinoma independiente de un eventual segundo cáncer. Esta hipótesis explicaría tanto el carácter a menudo multifocal de la lesión cutánea como la presentación concomitante de lesiones a distancia.

## **CUADRO CLINICO**

Al inicio de la enfermedad generalmente se presenta prurito intenso, que en ocasiones se exacerba por la noche, además de ardor y dolor, éstos síntomas son progresivos y pueden persistir por años.

El examen clínico muestra una placa eritematosa aislada, con bordes bien definidos, a veces recubierta de zonas blancuzcas o grises. Se han descrito casos de lesiones múltiples. La superficie es ocasionalmente rugosa y puede haber erosiones, costras, excoriaciones o liquenificación. Con menos frecuencia se observa una mancha hipocrómica. <sup>(7)</sup> El tamaño de la lesión varía, de 1.5 a 60 cm<sup>2</sup>. Cuando la mucosa es la afectada, la lesión es muy roja con aspecto brillante, como barnizada, edematosa, exudativo, a veces recubierta de zonas blancuzcas. Excepcionalmente, se observa un aspecto papilomatoso.

Ya sean cutáneas o mucosas las lesiones pueden estar a veces infiltradas, gruesas, ulceradas, lo que significa la infiltración dérmica, que presagia las metástasis a los ganglios regionales. En el caso de una lesión vulvar (Foto 1-2), esta se localiza primero en los labios mayores, unilateralmente., además del prurito, de la sensación de quemadura y de dolor, los pacientes se quejan de humedad y sangrado. <sup>(8)</sup> La consulta es excepcionalmente motivada por presentar disuria o por infecciones repetidas del área afectada. En el examen clínico, la lesión se localiza inicialmente en uno de los labios mayores y se extiende progresivamente a toda la vulva con infiltración del clítoris y labios menores, perineo, región perianal, y excepcionalmente del pubis, vagina, cara interna de

muslos y pliegues inguinales. Los bordes de la lesión no son siempre tan netos como en otras localizaciones. Se han descrito casos de lesiones vulvares pigmentadas en pacientes asiáticas. <sup>(9)</sup>

La lesión de los órganos genitales masculinos es similar (Foto 3-5). Afecta sobre todo el escroto y pene, excepcionalmente glándula. En la región perianal, las lesiones comienzan alrededor del ano y luego se extienden al perineo, a los órganos genitales, al pliegue interglúteo y a los glúteos con un aspecto papilomatoso, a veces con la presencia de fisuras exudativas y vegetaciones que sugieren un fibroma péndulo.

En caso de infiltración linfática inguinal e intrapélvica, la enfermedad puede manifestarse como un cuadro de eritema resultado de la infiltración linfática cutánea secundaria a la obstrucción de la circulación linfática; es el equivalente de la erisipela carcinomatosa, de pronóstico muy desfavorable. <sup>(10)</sup>

La enfermedad de Paget extramamaria ha sido descrita en diferentes localizaciones, en zonas que poseen glándulas apocrinas. A menudo es la localización vulvar que representa del 1 al 2% de los cánceres vulvares. Le siguen las localizaciones escrotales, perianal, axilar y excepcionalmente pliegues inguinales, regiones glúteas, pubis, rodillas, pene, mamas (fuera de pezón y areola), espalda, conducto auditivo externo, cicatriz umbilical, pezón supernumerario, párpados o mejillas. Algunas localizaciones anecdóticas son: lengua, mucosa oral, esófago, bronquios, uretra prostática. Se han publicado varios casos de enfermedad de Paget extramamaria multifocal la cuál afecta a tres

regiones, en especial en pacientes asiáticos; recientemente, se ha señalado en un paciente caucásico un caso que afecta ambas axilas y perineo asociado a un adenocarcinoma prostático. Se ha publicado igualmente un caso de enfermedad de Paget extramamaria “ectópica” en un hombre del que afecta la parte inferior y anterior del tórax: podría tratarse de una enfermedad de Paget extramamaria desarrollada sobre una glándula mamaria ectópica debido a su localización en la línea axilar anterior. <sup>(11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19)</sup>



**Foto 1.** Placa eritematoinfiltrada en región vulvar, bien limitada con áreas exulceradas y placas blanquecinas en su superficie.

**Cortesía Dr. Ángel Martínez.**



**Foto 2.** Aumento de la anterior.

**Cortesía Dr. Ángel Martínez.**



**Foto 3.** Placa eritematoinfiltrada  
eccematosa en ingle.

**Cortesía Dra. Gabriela Fernández.**



**Foto 4.** Áreas exulceradas y zonas blanquecinas.

**Cortesía Dra. Gabriela Fernández.**



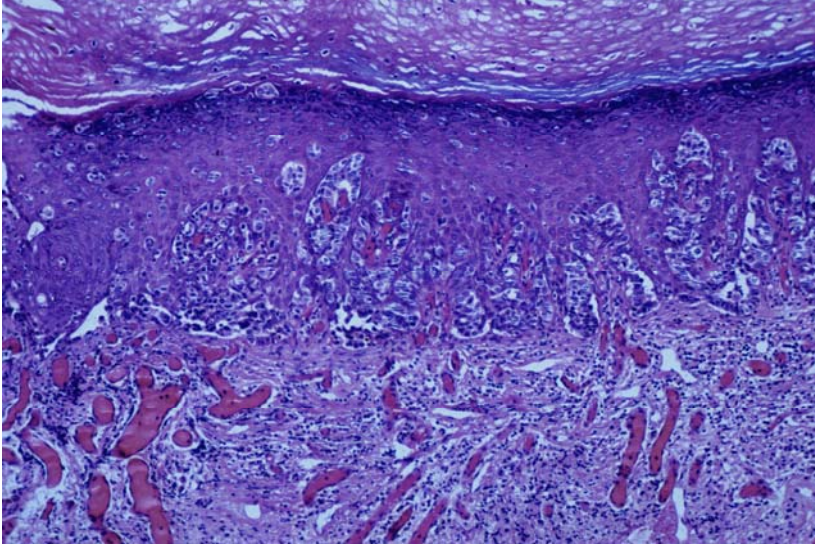
**Foto 5.** Área eczematososa con costras melicéricas.

**Cortesía Dra. Gabriela Fernández.**

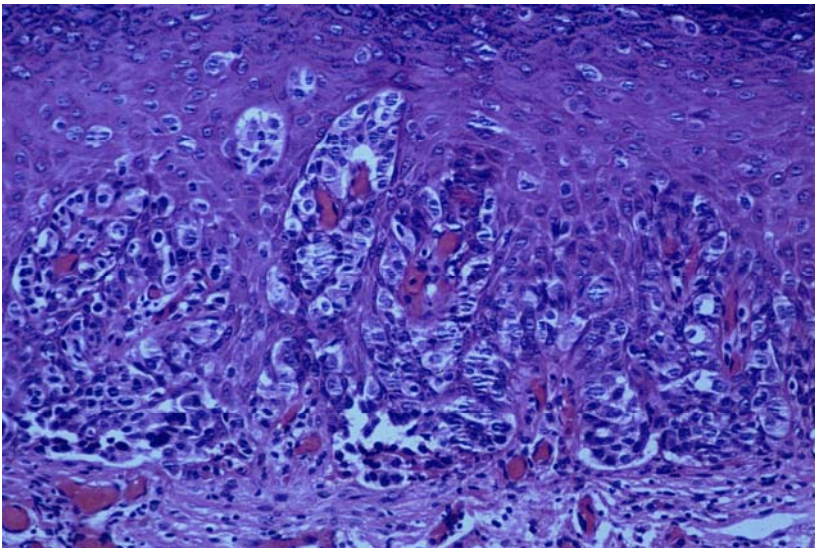
## HISTOPATOLOGIA

Las células tumorales en la enfermedad de Paget, presentan un citoplasma pálido, abundante y núcleos grandes pleomórficos, a veces con nucleólos prominentes. Algunas células tienen núcleos excéntricos con apariencia en anillo de sello. Existen generalmente mitosis. En las lesiones con poco tiempo de evolución, las células se sitúan de forma aislada o en pequeños grupos, a veces con formación glandular en las regiones basal y parabasal de la epidermis (Fig. 1-5). Posteriormente puede afectarse todo el espesor de la epidermis, la mayor concentración de células tumorales se encuentra en la parte profunda de la epidermis. Generalmente se extienden hacia el epitelio contiguo de folículos pilosos y conductos ecrinos (Fig. 6). Pocas veces las células de Paget pueden invadir la dermis. Ocasionalmente desarrolla un adenocarcinoma microacinar invasivo. La epidermis generalmente está acantósica (Fig. 7 y 8) y existe a menudo hiperqueratosis y paraqueratosis suprayacente y en la dermis superficial hay un infiltrado celular inflamatorio crónico (Fig. 9-11). Puede encontrarse un carcinoma anexial in situ o invasivo subyacente. <sup>(20)</sup> Éste puede presentar diferenciación apocrina, pero en otros casos no es posible determinar la célula de origen. Se ha comunicado su coexistencia con el hidradenoma papilífero <sup>(21)</sup>

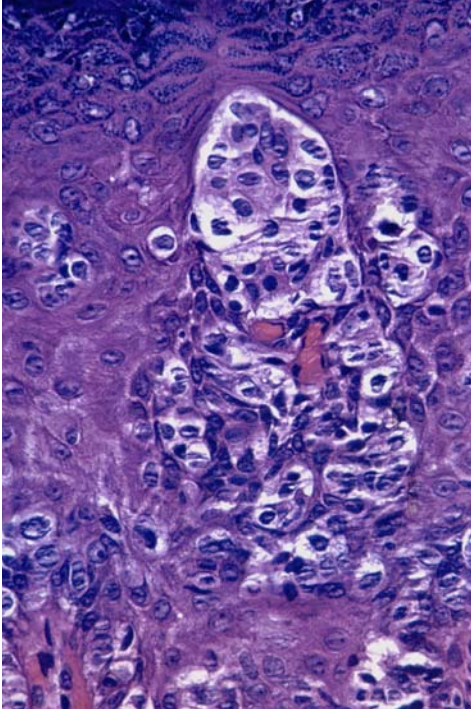




**Fig. 1** Enfermedad de Paget Extramamaria: Epidermis con presencia de células de Paget, en dermis con vasos dilatados y congestionados. (H-E 10X)

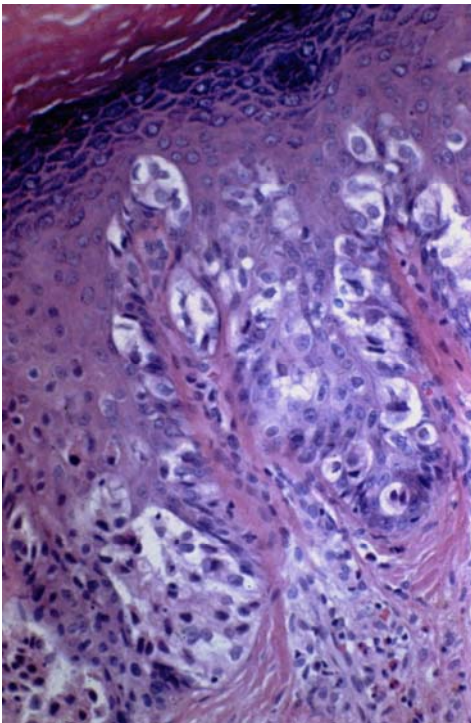


**Fig. 2** Enfermedad de Paget Extramamaria: Células de Paget aisladas y formando nidos en el espesor de la epidermis. (H-E 20X)



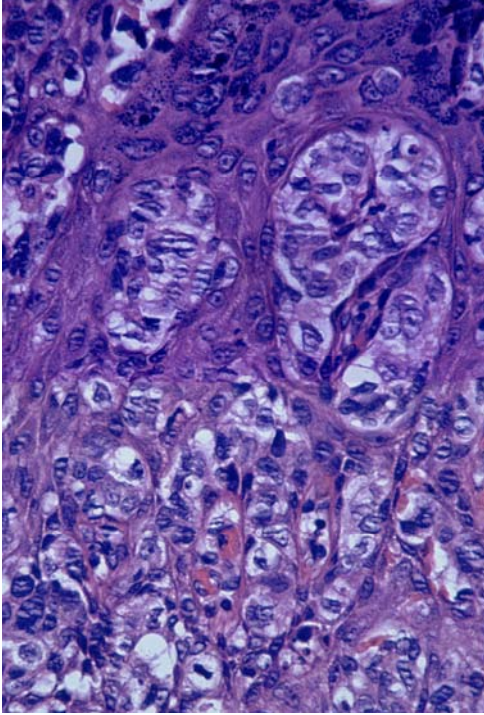
**Fig. 3** Enfermedad de Paget Extramamaria:

Células de Paget. (H-E 40X)

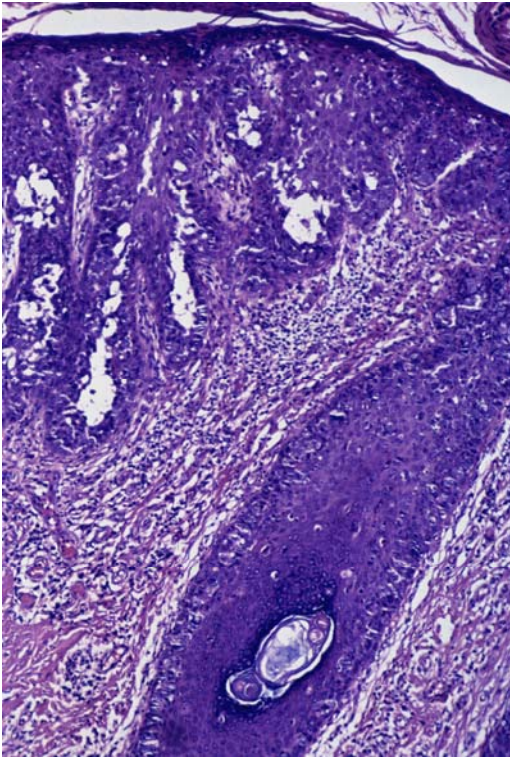


**Fig. 4** Enfermedad de Paget Extramamaria: Nidos

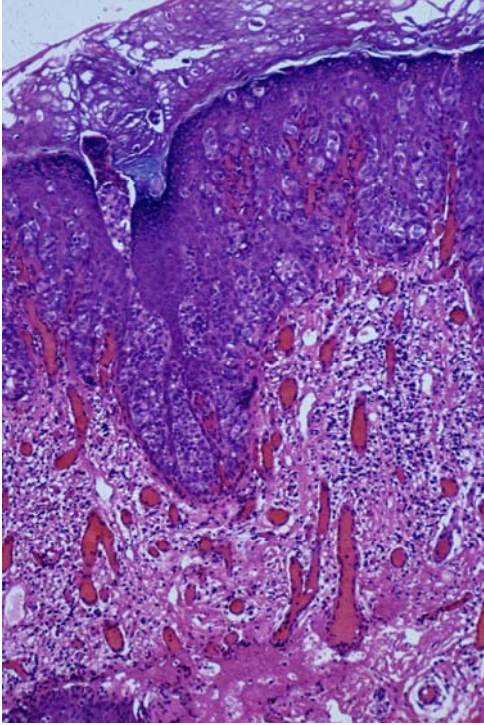
intraepiteliales con células de Paget. (H-E 20X)



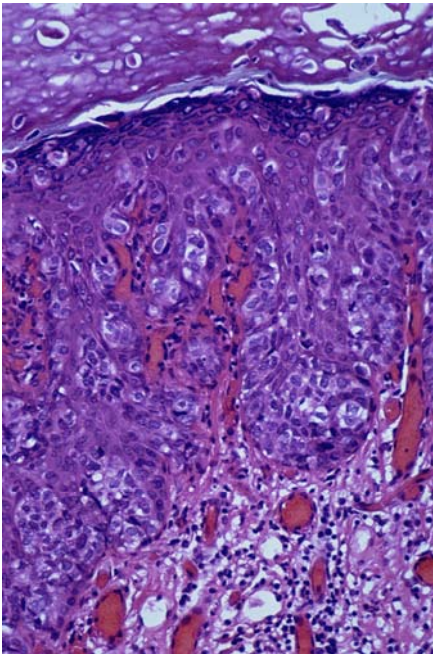
**Fig. 5** Enfermedad de Paget Extramamaria: Aumento de los nidos (H-E 20X)



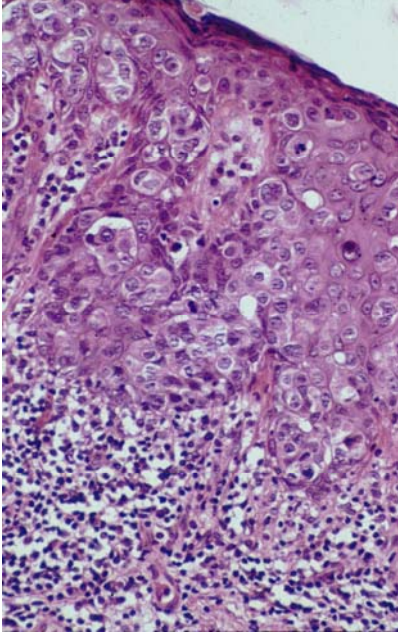
**Fig. 6** Enfermedad de Paget Extramamaria: Con alteraciones a nivel de anexo. (H-E 10X)



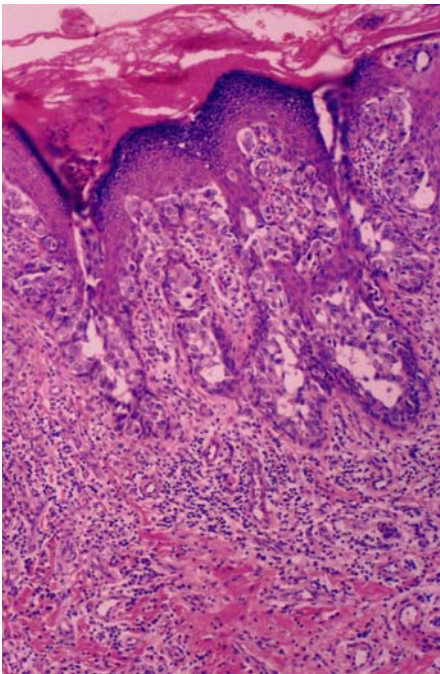
**Fig. 7** Enfermedad de Paget Extramamaria:  
Epidermis acantósica con las células  
características, dermis con intensa  
vasodilatación. (H-E 10X)



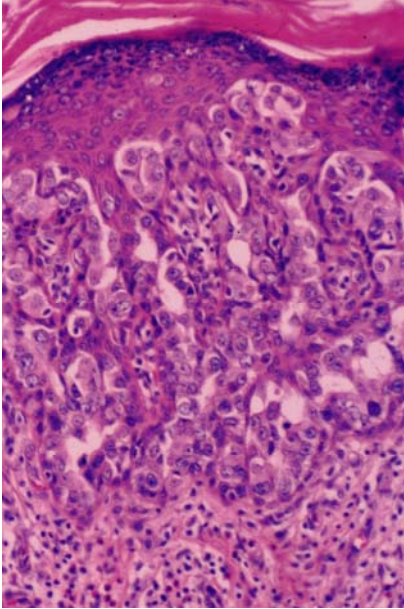
**Fig. 8** Enfermedad de Paget Extramamaria: Aumento de la  
anterior. (H-E 20X)



**Fig. 9** Enfermedad de Paget Extramamaria: Cambios epidérmicos típicos, en dermis infiltrado linfocitario en banda. (H-E 20X)



**Fig. 10** Enfermedad de Paget Extramamaria: Alteraciones epidérmicas características y reacción inflamatoria moderada. (H-E 10X)

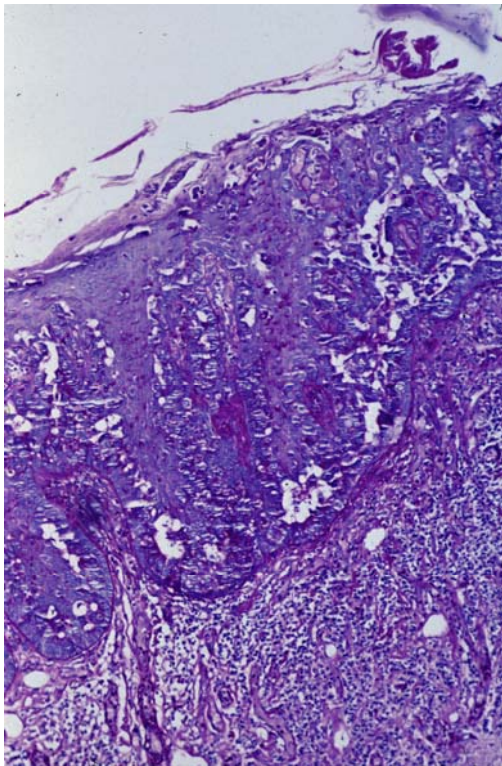


**Fig. 11** Enfermedad de Paget Extramamaria: Aumento de la anterior. (H-E 20X)

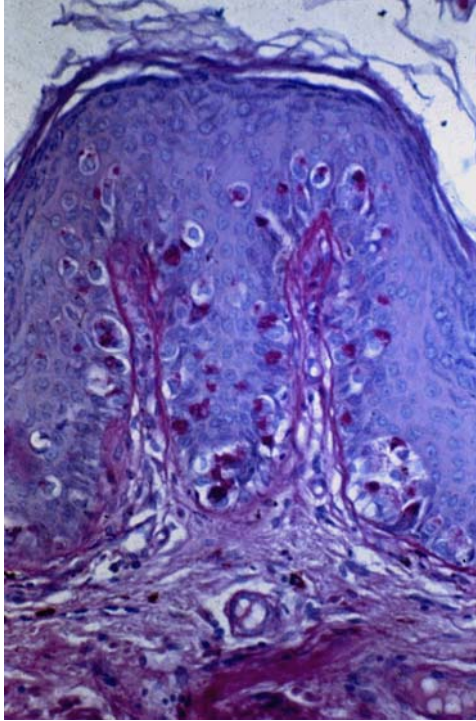
Al contrario que en la gran mayoría de los casos de enfermedad de Paget de la mama, las células tumorales en la enfermedad de Paget extramamaria contienen grandes cantidades de mucina, que se puede confirmar mediante la tinción positiva con mucicarmin, azul alciano a pH 2.5, hierro coloidal de Hale y la tinción de PAS (Fig. 12 y 13). Sin embargo, se han descrito pequeñas áreas desprovistas de mucina. Con técnicas de inmunoperoxidasa las células de Paget se tiñen para antígeno carcinoembrionario (CEA), CA15.3 y KA-93, citoqueratinas de bajo peso molecular y antígeno de membrana epitelial. <sup>(22) (23) (24) (25) (26) (27)</sup>

También contienen antígeno epitelial apocrino y proteína de la enfermedad poliquística (GCDFP), que se cree es específica para las células apocrinas. Sin embargo, la GCDFP algunas veces se detecta en células ecrinas. Generalmente no está presente en la célula de Paget en los casos asociados con una neoplasia

interna. Las células no contienen CD44 ni proteína S-100. <sup>(28)</sup> Las células de Paget también expresan metaloproteínasa 7 y 19 (MMP-7, MMP-19). <sup>(29)</sup> Los múltiples marcadores de inmunoperoxidasa pueden utilizarse para diferenciar la enfermedad de Paget de la de Bowen y melanoma con diseminación superficial, que pueden producir dificultades en su examen con hematoxilina-eosina. <sup>(30)</sup> <sup>(31)</sup>



**Fig. 12** Enfermedad de Paget Extramamaria: Con tinción de PAS. (10X)



**Fig. 13** Enfermedad de Paget Extramamaria: PAS positiva. (20X)

### **MICROSCOPIA ELECTRONICA**

Existen células secretoras y no secretoras, las primeras con un marcado aparato de Golgi, numerosos ribosomas libres y grupos de gránulos secretores de mucina. Algunas células presentan pocas microvellosidades en la superficie y algunas otras pueden rodear una pequeña luz. Las células de Paget adyacentes están unidas por desmosomas pequeños, y a su vez éstos pueden existir entre las células de Paget y los queratinocitos. <sup>(32)</sup>



## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico se hace básicamente por histopatología y por el cuadro clínico.

## **DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES**

Clínicamente, las lesiones pueden sugerir dermatitis eccematosa, liquen simple crónico, liquen escleroso y atrófico, liquen plano, psoriasis invertida, intertrigo, eritroplasia de Queyrat, enfermedad de Bowen, melanoma amelanico con diseminación superficial.

Histológicamente, puede ser difícil diferenciarla del melanoma pagetoide, de la enfermedad de Bowen pagetoide, de una enfermedad de Woringer-Kolopp o de una histiocitosis X. Los inmunomarcadores permiten orientar fácilmente el diagnóstico.

## **TRATAMIENTO**

La enfermedad de Paget extramamaria suele tener un tamaño mucho mayor de lo que es clínicamente aparente. La escisión quirúrgica se debe controlar histológicamente, es aconsejable la Cirugía Micrográfica de Mohs. Cuando las células de Paget alcanzan la dermis y se pueden palpar los ganglios linfáticos regionales, la disección ganglionar puede mejorar el pronóstico. Cuando las lesiones son inoperables, ya sea por su extensión, o por cualquier otro motivo, la radioterapia es el tratamiento de elección. La quimioterapia local ( 5-fluorouracilo, bleomicina, podofilina) no ha demostrado su mayor eficacia y a menudo provoca dolor. Además, si la enfermedad está asociada con un cáncer, se aconseja la

cirugía, incluso a la quimioterapia combinando los diferentes medicamentos: 5-fluorouracilo, cisplatino, vincristina, mitomicina C, epirubicina y más recientemente docetaxel. Por último, en caso de Enfermedad de Paget en estadio metastático pero no asociado con otro cáncer, se propone quimioterapias asociando 5-fluorouracilo y mitomicina C y, eventualmente, radioterapia.

### **EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.**

La Enfermedad de Paget Extramamaria, permanece localizada *in situ* en la epidermis y en el epitelio de los anexos en más del 65% de los casos. El pronóstico está en relación con la existencia de un adenocarcinoma subyacente. Cuando no existe tumor subyacente, la tasa de recidiva es elevada, incluso tras la escisión aparentemente adecuada; esto se debe al origen multifocal en la epidermis y las estructuras anexiales. Se ha descrito regresión espontánea después de una resección quirúrgica parcial. <sup>(33)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia de la Enfermedad de Paget Extramamaria en el período comprendido de Enero de 1955 a Diciembre del 2005 (50 años) en el Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”?

## **JUSTIFICACIÓN**

La Enfermedad de Paget Extramamaria es una patología poco frecuente, por lo que con cierta frecuencia es subdiagnosticada por falta de una adecuada apreciación clínica. Es común que el diagnóstico de envío sea de psoriasis invertida, dermatitis por contacto, intertrigo, eritroplasia de Queyrat o Enfermedad de Bowen.

## **OBJETIVO GENERAL**

Estimar la frecuencia de la Enfermedad de Paget Extramamaria a través del estudio histopatológico del total de biopsias enviadas al laboratorio de Dermatopatología de Enero de 1955 a Diciembre del 2005 (50 años).

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Conocer la frecuencia anual de la Enfermedad de Paget Extramamaria en los años de estudio.
2. Observar las características clínicas de la Enfermedad de Paget Extramamaria.
3. Identificar características histológicas de la Enfermedad de Paget Extramamaria.
4. Determinar el porcentaje de correlación clínico-patológica.

## **MATERIAL Y METODOS**

### ***TIPO DE ESTUDIO***

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, de correlación con los estudios histopatológicos realizados en el Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, en el período comprendido de Enero de 1955 a Diciembre del 2005 (50 años).

### ***METODOLOGIA***

Se revisaron todos los estudios histopatológicos del Servicio de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” correspondientes a los años de 1955 a 2005 (50 años), se seleccionaron aquellos que presentaron diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Paget Extramamaria. Se recolectaron los siguientes datos: número de expediente, número de estudio histopatológico, edad, sexo, topografía, morfología, evolución y diagnóstico de envío.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Casos registrados en el Laboratorio de Dermatopatología, con resultado histopatológico de Enfermedad de Paget Extramamaria, durante el período de Enero de 1955 a Diciembre de 2005 (50 años).

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Casos cuyo resultado histopatológico no corresponda a Enfermedad de Paget Extramamaria, durante el período de estudio ya establecido.

## **VARIABLES Y CRITERIOS DE EVALUACION**

### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

Biopsias de Enero de 1955 a Diciembre del 2005.

### **VARIABLE DEPENDIENTE**

Biopsias con resultado histopatológico de Enfermedad de Paget Extramamaria.

### **VARIABLES DE INTERES SECUNDARIO**

- Sexo.
- Edad en años.
- Topografía.
- Morfología.
- Evolución.
- Síntomas.
- Diagnóstico de envío.

## **ANALISIS DE DATOS**

Determinar frecuencias simples sobre datos clínicos e histológicos del grupo en estudio, establecer correlación clínico-patológica del diagnóstico de envío en relación al estudio histológico. La información se capturó y se procesó con el software EXEL 7.0, y la información se analizó con el paquete estadístico SPSS versión 12.

## **RECURSOS FISICOS Y HUMANOS**

Los recursos propios del Departamento de Dermatopatología del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, para el estudio y análisis de los exámenes correspondientes.

## RESULTADOS

### FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DE ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA.

De 60,451 (50años) biopsias de piel, efectuadas de Enero de 1955 a Diciembre del 2005 (50 años): 5 casos correspondieron a Enfermedad de Paget Extramamaria, lo que representa el 0.008%. Su distribución por año se muestra en la Tabla 1 y por décadas en la Gráfica 1.

Tabla 1. **INCIDENCIA DE ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA EN EL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA. 1955-2005 (N=5)**

| <b>Año</b>  | <b>No. Biopsias</b> | <b>Casos</b> | <b>Incidencia</b> |
|-------------|---------------------|--------------|-------------------|
| <b>1988</b> | <b>1268</b>         | <b>1</b>     | <b>0.07%</b>      |
| <b>1993</b> | <b>2038</b>         | <b>1</b>     | <b>0.04%</b>      |
| <b>1996</b> | <b>3123</b>         | <b>2</b>     | <b>0.06%</b>      |
| <b>2004</b> | <b>3491</b>         | <b>1</b>     | <b>0.03%</b>      |

**Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP**

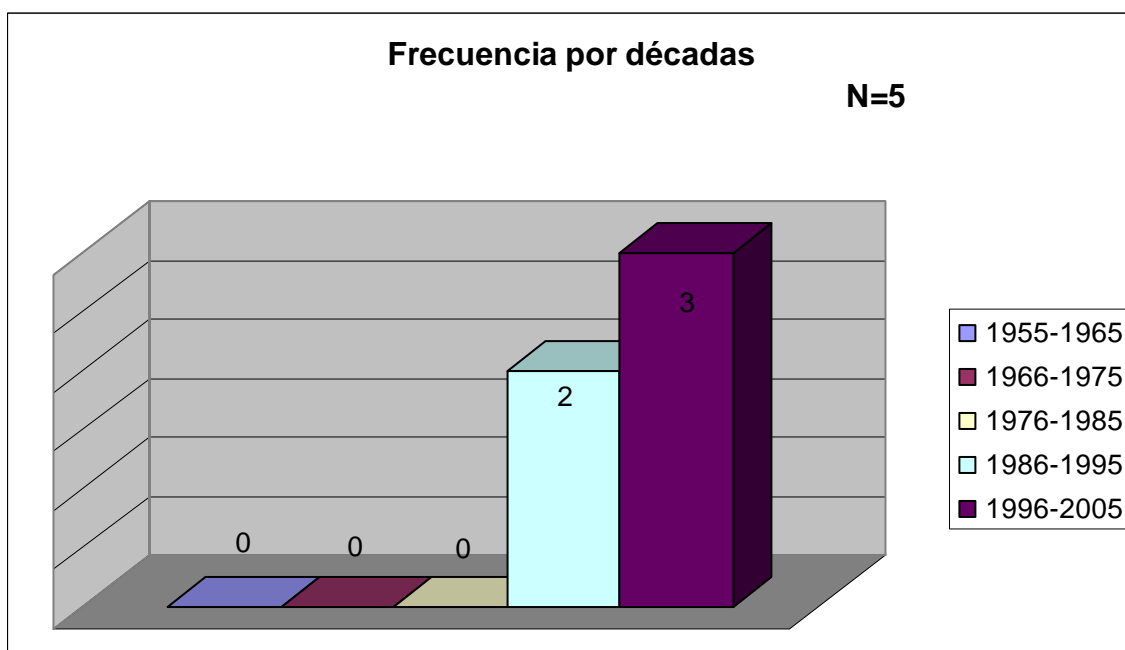
\*Los años que no se encuentran descritos en la tabla se debe a que en los mismos, no se registró ningún caso de Enfermedad de Paget Extramamaria.



# GRÁFICA 1. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

1955-2005 (N=5)

FRECUENCIA POR DECADAS



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

## CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS.

### CLASIFICACION POR SEXO.

Por sexo, 4 de los pacientes fueron mujeres (80 %), con una relación de 4: 1 sobre el sexo masculino. Gráfica 2.

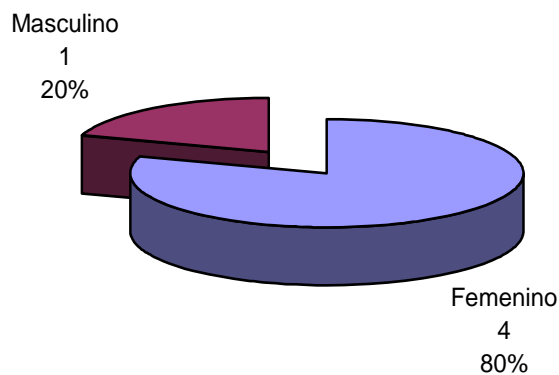
### GRAFICA 2. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA.

1955-2005

SEXO

---

SEXO (N=5)



---

Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

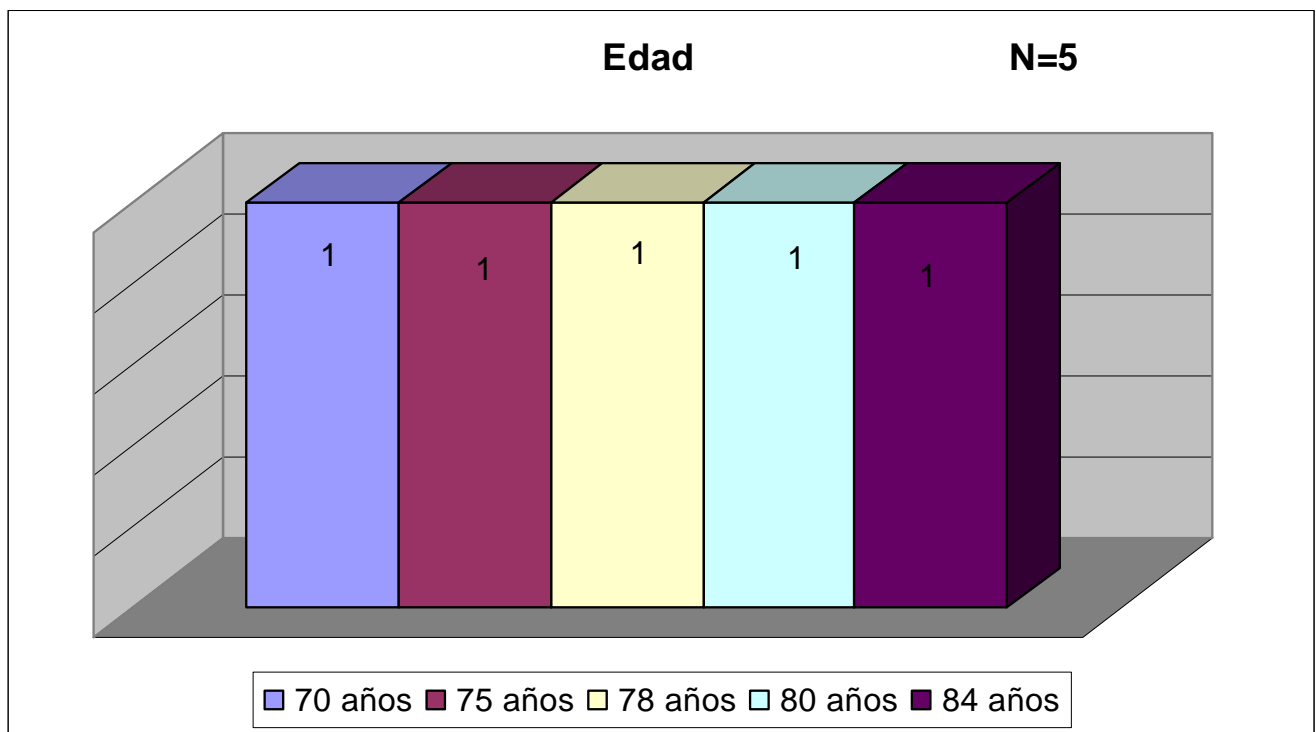
## CLASIFICACION POR GRUPOS DE EDAD.

La edad promedio de la población estudiada fue de 77.4 años, siendo más frecuente en pacientes mayores de 70 años. Gráfica 3.

### GRAFICA 3. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA.

1955-2005

#### DATOS EPIDEMIOLOGICOS



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

## CARACTERISTICAS CLINICAS

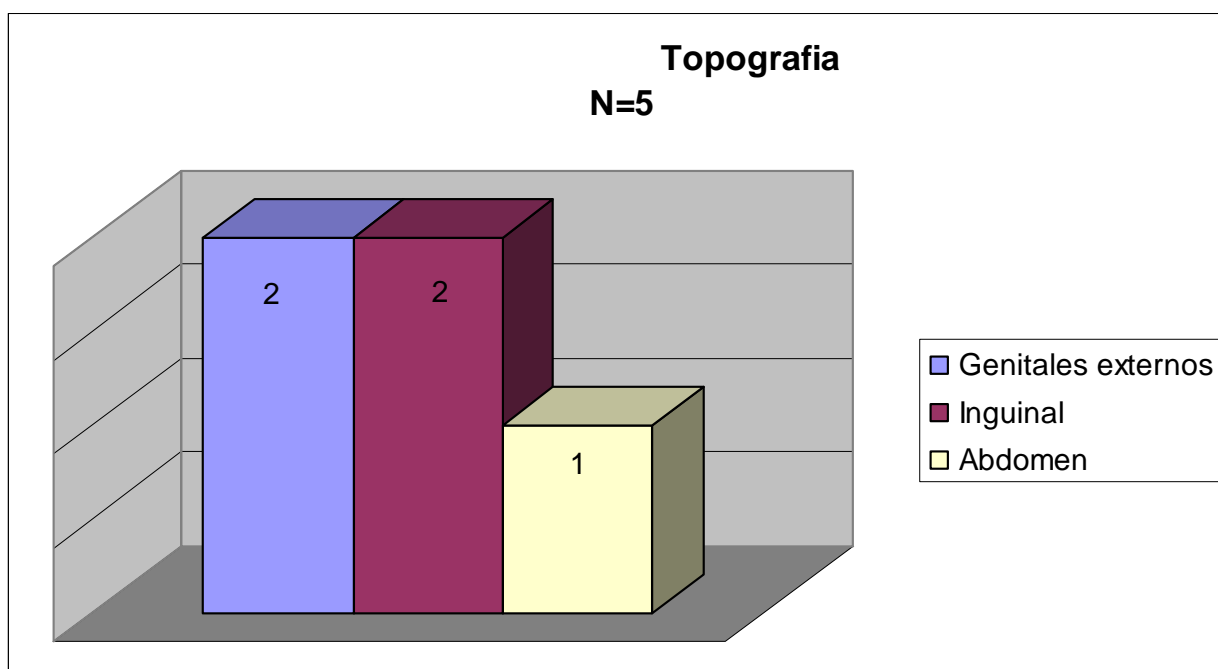
### TOPOGRAFIA.

En la Enfermedad de Paget Extramamaria, la topografía más afectada fue genitales externos y región inguinal. Gráfica 4.

#### GRÁFICA 4. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

1955-2005 (N=5)

#### CARACTERISTICAS CLINICAS



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

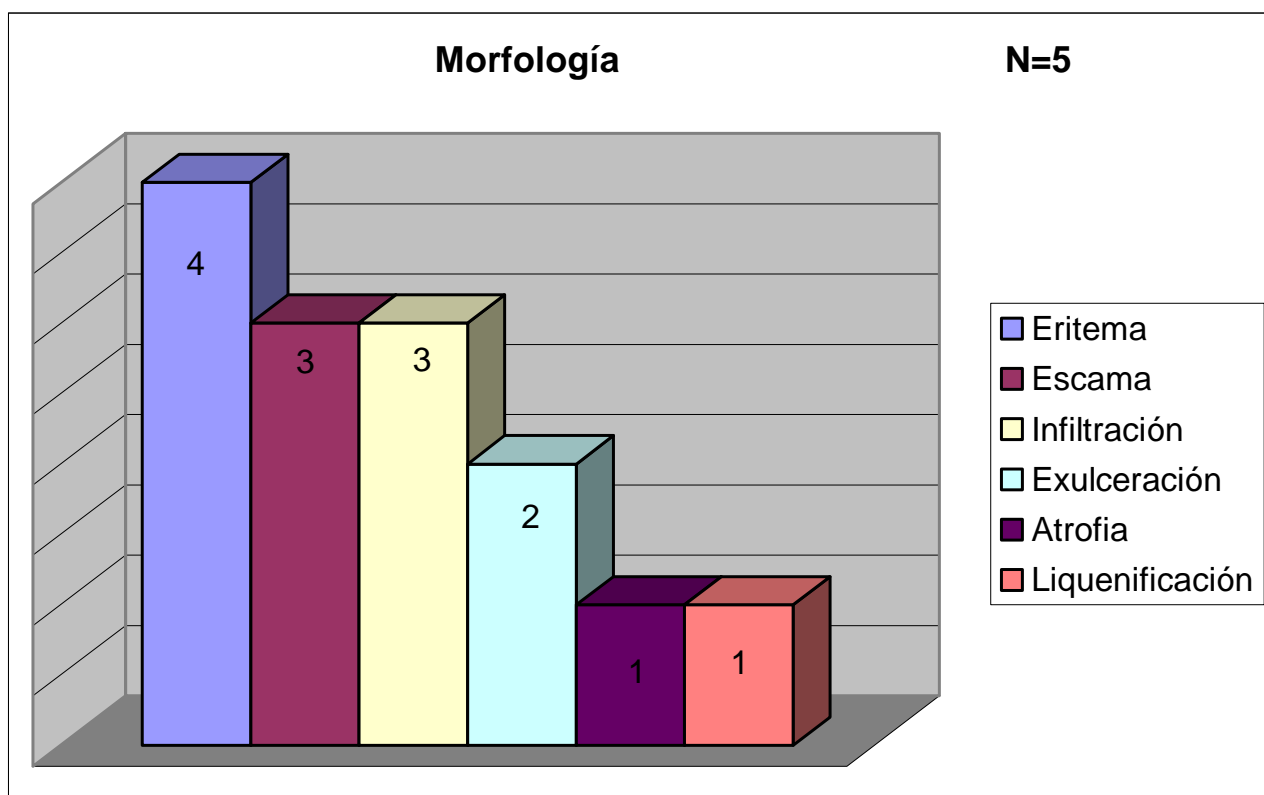
## MORFOLOGIA.

La lesión elemental que predominó fue el eritema. Se describen la morfología y frecuencia de cada una de las lesiones encontradas en la Gráfica 5.

### GRÁFICA 5. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

1955-2005 (N=5)

CARACTERISTICAS CLINICAS



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

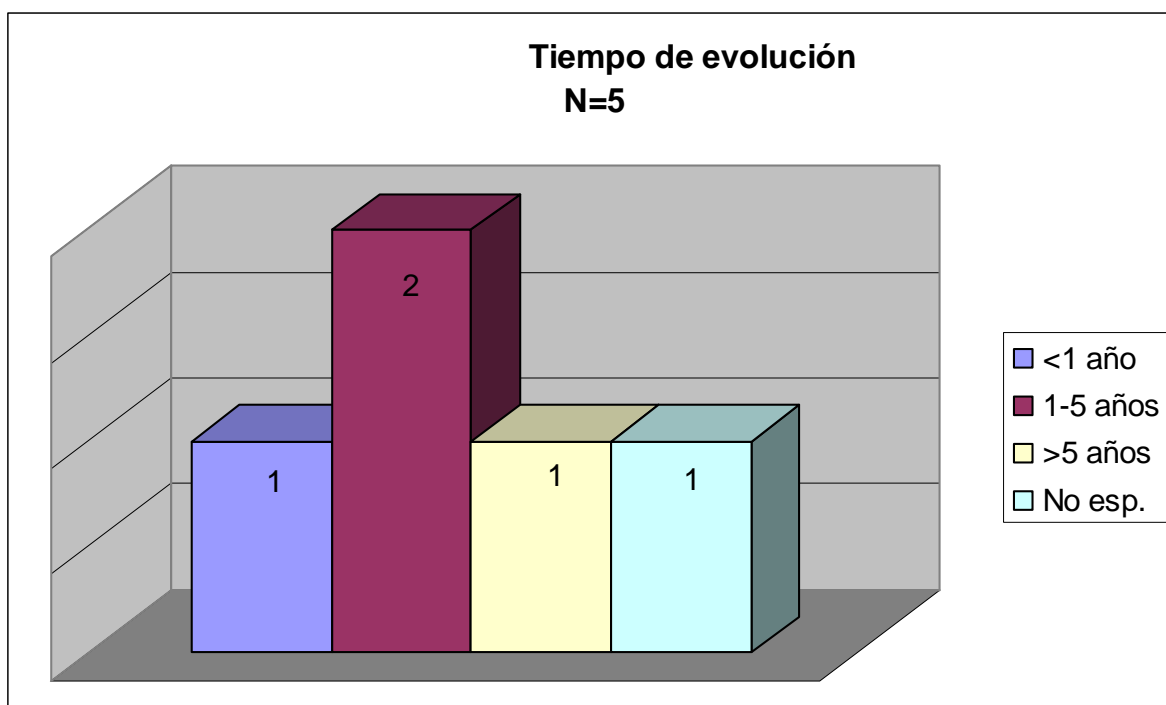
## EVOLUCION.

El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 1 a 5 años en 2 pacientes, mientras que en uno fue de menos de un año y en otro de más de 5 años. Gráfica 6.

### GRÁFICA 6. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

1955-2005 (N=5)

#### CARACTERISTICAS CLINICAS



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

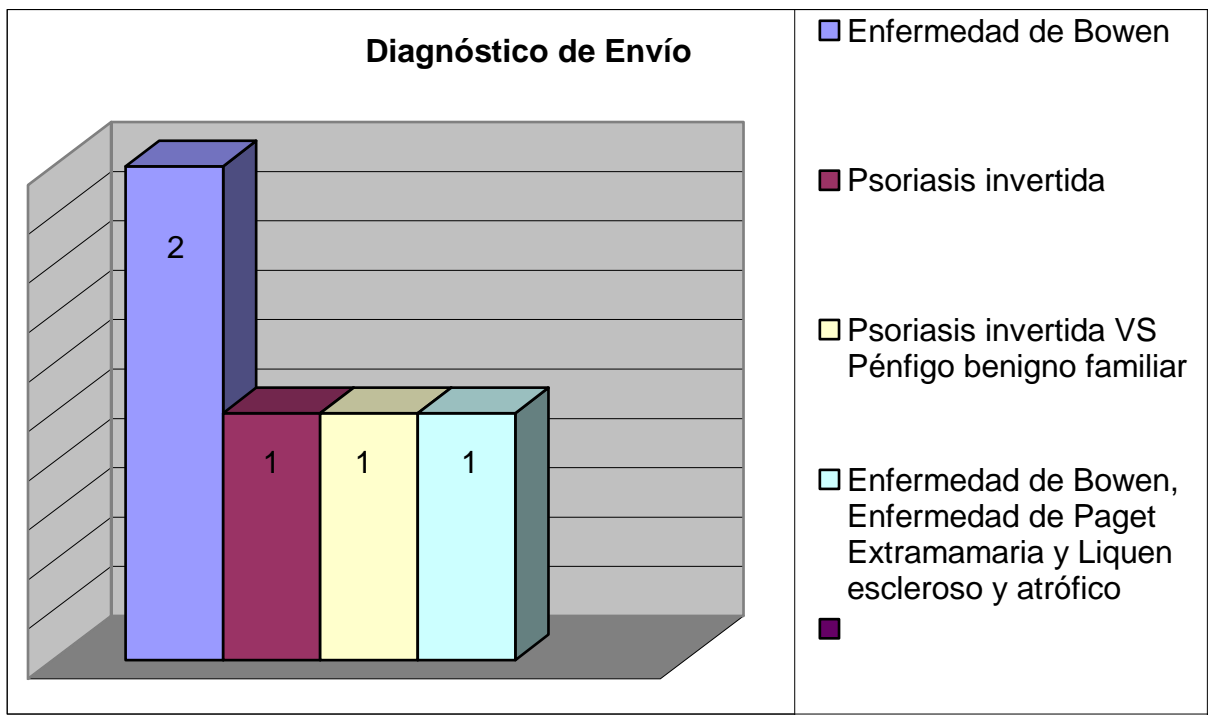
## DIAGNÓSTICO DE ENVÍO

El diagnóstico de envío más frecuente fue de Enfermedad de Bowen. Gráfica 7.

### GRÁFICA 7. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

1955-2005 (N=5)

DIAGNOSTICO DE ENVIO



Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP

## **SINTOMAS.**

Todos los casos se refirieron asintomáticos.

## **HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS**

Los hallazgos histológicos en todas las biopsias se resumen en la Tabla 2, y los menos frecuentes en la Tabla 3.

**TABLA 2. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA**

1955-2005 (N=5)

|   |
|---|
| <b>HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS: 5 pacientes (100%) (n=5)</b>           |
| <b>Hiperqueratosis paraqueratósica</b>                                |
| <b>Acantosis irregular moderada</b>                                   |
| <b>Células de Paget dispersas y en nidos</b>                          |
| <b>Células disqueratósicas</b>  |
| <b>Infiltrado en banda moderado y moderadamente denso</b>             |
| <b>Infiltrado que abarca dermis superficial y media</b>               |
| <b>Infiltrado: linfocitos, plasmocitos, eosinófilos e histiocitos</b> |
| <b>Vasos dilatados y congestionados</b>                               |

**Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP**



**TABLA 3. ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA**

1955-2005 (N=5)

|  |
|--|
| <b>HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS: 3 Pacientes (60%) (n=5)</b> |
| <b>Zonas ulceradas</b>                                     |
| <b>Depósitos de fibrina y restos celulares</b>             |
| <b>Células de Paget con pigmento melánico</b>              |
| <b>Acantolisis</b>   |
| <b>Degeneración hidrópica de la capa basal</b>             |
| <b>HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS: 1 Paciente (20%)</b>        |
| <b>Invasión anexos: folículos pilosos</b>                  |

**Fuente: Archivo del Servicio de Dermatopatología del CDP**

## **COMENTARIOS.**

El motivo de realizar éste estudio fue para conocer la frecuencia, los aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos, así como la correlación clínica de la Enfermedad de Paget Extramamaria en ésta Institución, que tiene una gran afluencia de pacientes y por lo tanto nos puede dar datos epidemiológicos importantes de nuestra población.

Del total de las biopsias enviadas al Laboratorio de Dermatopatología, resultaron 5 casos ( 0.008 %) de Enfermedad de Paget Extramamaria y se encuentran en las dos últimas décadas, registrándose una frecuencia de un caso en 1988, otro en 1993, dos casos en 1996 y uno en el año 2004, lo cuál coincide con la literatura de que es una enfermedad poco frecuente.

Con lo que respecta al sexo coincide con lo ya descrito por otros autores, predomina en el sexo femenino con una relación 2.4:1, encontrándose en nuestro estudio una relación de 4:1.

La edad promedio de la población estudiada fue de 77.4 años, con mayor frecuencia en mayores de 70 años que corresponde a lo comunicado, con un rango de edad de 34 a 87 años.

Clínicamente la topografía más afectada en nuestro estudio fue similar a la descrita: los genitales externos y de éstos la vulva es la más afectada, seguida en orden de frecuencia pliegues inguinales.

Morfológicamente la lesión más frecuente fue la placa eritematoescamosa infiltrada, que en dos casos reportaban exulceración y atrofia y en uno liquenificación, todos éstos hallazgos característicos.

Por el tiempo de evolución coincide con lo publicado, que dura varios años, así dos casos presentaron una evolución de 1 a 5 años.

También se ha visto que existe una pobre correlación clínica, sólo en un caso (20%) se pensó en Enfermedad de Paget Extramamaria, y esto puede deberse a que es una enfermedad poco frecuente y que sólo los hallazgos histopatológicos que son característicos nos permiten confirmar su diagnóstico.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Degos Robert. Dermatologie. Ed. Flammarion Medicine Sciences. Primera edición. Paris 1981. pág. 839-842h.
2. Friedman R. J, Rigel D. S, Kopf A. W, Harris M. N, Baker D. Cáncer de piel. Editorial Médica Panamericana. Primera Edición. Buenos Aires Argentina 1993. páginas 229-247.
3. Farrell A, Charnock F, Millard P, Wojnarowska F. Paget's disease of the vulva associated with local adenocarcinoma and previous breast adenocarcinoma: report of two cases. Br J Dermatol 1999; 141: 146-149.
4. Ojeda V, Heenan P, Watson S. Paget's disease of the groin associated with adenocarcinoma of the urinary bladder. J Cutan Pathol 1987; 14: 227-231.
5. McKee P, Hertogs K. Endocervical adenocarcinoma and vulval Paget's disease: a significant association. Br J dermatol 1980; 103: 443-448.
6. Demitse T, Gonda K, Tanita M, Takahira K, Inoue T, Okada O. Extramammary Paget's disease in two siblings. Br J Dermatol 1999; 141: 951-952.
7. Kakinuma H, Iwasawa U, Kurakata N, Suzoki H. A case of extramammary Paget's disease with depigmented macules as the sole manifestation. Br J Dermatol 1994; 130: 102-105.
8. Murata Y, Kumano K, Tani M. Underpants-pattern erythema: A previously unrecognized cutaneous manifestation of Extramammary Paget's disease of the genitalia with advanced metastatic spread. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 949-956.

9. Chiba H, Kazama T, Takenouchi T, Nomoto S, Yamada S, Tago O. Two cases of vulval pigmented extramammary Paget's disease: histochemical and immunohistochemical studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1190-1194.
10. Kiyohara T, Kumakiri M, Kawami K, Kouraba S, Takeuchi A, Sawai T. Apocrine carcinoma of the vulva in a band-like arrangement with inflammatory and telangiectatic metastasis via local lymphatic channels. *Int J Dermatol* 2003; 42: 71-74.
11. Chilukuri S, Page R, Reed J, Friedman J, Oregon I. Ectopic Extramammary Paget's Disease Arising on the Cheek. *Dermatol Surg* 2002; 28: 430-433.
12. Kanitakis J. La Maladie de Paget Extramammaire. *Ann Dermatol Venerol* 1985 ; 112 : 75-87.
13. Saida T, Iwata M. « Ectopic » extramammary Paget's disease affecting the lower anterior aspect of the chest. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 910-913.
14. Imakado S, Abe M, Okuno T, Urata Y, Nakagawa K, Ohara K. Two Cases of Genital Paget's Disease With Bilateral Axillary Involvement: Mutability of Axillary Lesions. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1243.
15. Inui S, Fukuhara S, Asada H, Tadokoro T, Yoshikawa K, Itami S. Double Involvement of Extramammary Paget's Disease in the Genitalia and Axilla. *J Dermatol* 2000; 27: 409-412.
16. Martin V, Pelletiere E, Gress D, Miller A. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. *J Cutan Patol* 1994; 21: 283-286.
17. Merot Y, Mazoujian G, Pinkus G, Momtaz K, Murphy G. Extramammary Paget's Disease of the Perianal and Perineal Regions. *Arch Dermatol* 1985; 121: 750-752.

18. Allan S, McLaren K, Aldridge R. Paget's disease of the scrotum: a case exhibiting positive prostate-specific antigen staining and associated prostatic adenocarcinoma. *Br J Dermatol* 1998; 138: 689-691.
19. Onishi Y, Ohara K. Ectopic extramammary Paget's disease affecting the upper abdomen. *Br J Dermatol* 1996; 134: 958-961.
20. Castelli E, Wollina U, Anzarone A, Morello V, Tomasino R. Extramammary Paget Disease of the Axilla Associated With Comedo-like Apocrine Carcinoma In Situ. *Am J Dermatopathol* 2002; 24 (4): 351-357.
21. Stefanato C, Finn R, Bhawan J. Extramammary Paget Disease With Underlying Hidradenoma Papilliferum. *Am J Dermatopathol* 2000; 22(5): 439-442.
22. Urabe A, Matsukuma A, Shimizu M, Wada H. Extramammary Paget's: Comparative histopathologic studies of intraductal carcinoma of the breast and apocrine adenocarcinoma. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 257-265.
23. Tazawa T, Ito M, Fujiwara H, Shimizu N, Sato Y. Immunologic Characteristics of Keratins in Extramammary Paget's Disease. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1063-1068.
24. Mori O, Miyasato M, Karashima T, Hashimoto T. Immunobead and Density Gradient Purification of Paget Cells: *In vitro* Studies of Proliferation. *J Dermatol* 1998; 25: 497-502.
25. Yoneda K. Immunohistochemical Staining Properties of Keratin Type Intermediate Filaments in Mammary and Extramammary Paget's Disease. *J Dermatol* 1989; 16: 47-53.

26. Kariniemi A, Forsman L, Wahlström T, Vesterinen E, Andersson L. Expression of differentiation antigens in mammary and extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 1984; 110: 203-210.
27. Tsuji T. Mammary and extramammary Paget's disease: expression of Ca 15-3, Ca-93, Ca 19-9 and CD44 in Paget cells and adjacent normal skin. *Br J Dermatol* 1995; 132: 7-14.
28. Glasgow B, Wen D, Al-Jitawa S, Cochran A. Antibody to S-100 protein aids the separation of pagetoid melanoma from mammary and extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 223-226.
29. Kuivanen T, Tanskanen M, Jahkola T, Impola U, Asko-Seljavaara S, Saarialho-Kere U. Matrilysin-1 (MMP-7) and MMP-19 are expressed by Paget's cell in extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 483-491.
30. Elder David. *Lever Histopatología de la piel*. Editorial Inter-Médica. Octava edición. Buenos Aires Argentina 1999. páginas 641-642.
31. McKee P, Calonje E, Granter S. *Pathology of the skin*. Volume 2. Elsevier Mosby. Third edition. P. 1514-1518.
32. Weedon D, Strutton G. *Piel patología*. Editorial Marbán. Primera edición. Madrid España 2002. páginas 731-732.
33. Archer C, Louback J, MacDonald M. Spontaneous Regression of Perianal Extramammary Paget's Disease After Partial Surgical Excision. *Arch Dermatol* 1987; 123: 379-382.