

# Enfermedad de Paget vulvar: a propósito de un caso

Maite Solari<sup>1</sup>; Federico Fleitas<sup>2</sup>; Benedicta Caserta<sup>3</sup>;  
Santiago Scasso<sup>4</sup>

## Resumen

La enfermedad de Paget extra-mamaria es una entidad poco frecuente, de la cual el origen es poco claro, siendo la topografía vulvar la más frecuente. La enfermedad de Paget vulvar es una neoplasia epitelial maligna que representa menos del 1% de todas las neoplasias vulvares.

Los síntomas son inespecíficos por lo que presenta numerosos diagnósticos diferenciales, lo que en general conlleva a que se retrase el diagnóstico; a pesar de esto, en general presentan buen pronóstico. Hasta en un 4% de los casos asocia adenocarcinoma subyacente.

La enfermedad de Paget vulvar se asocia con otras enfermedades malignas en un 11 - 54% de los casos (mama, vagina, cervix, útero, ovario, vejiga e hígado).

El diagnóstico es de sospecha clínica y confirmación histológica mediante el hallazgo de células de Paget, teniendo además un rol fundamental el empleo de marcadores inmunohistoquímicos para descartar diagnósticos diferenciales.

Este caso clínico corresponde a una paciente de 48 años, con antecedente personal de ataxia de Fiedrich. Antecedentes gineco-obstétricos: nuligesta, menopausia a los 40 años, mamografía y colpocitología oncológica vigentes y sin alteraciones. Derivada desde Dolores para valoración y tratamiento por historia de prurito y ardor vulvar de más de 1 año de evolución. Al examen ginecológico presenta en labio menor vulvar derecho en sector superior e inferior lesión eritematosa ulcerada, resto del examen ginecológico sin alteraciones.

Tras la realización de vulvoscopia con toma de biopsias se confirma la enfermedad de Paget, extramamaria, vulvar, extensa, con diseminación aneal a folículos pilosos.

1. Ex-Residente Clínica Ginecotológica C, CHPR.
2. Asistente Interino Clínica Ginecotológica C, CHPR
3. Prof. Agda. de Anatomía Patológica y Jefa del Depto. de Anatomía Patológica y Citología del CHPR
4. Prof. Adj. Clínica Ginecotológica C, CHPR

Correspondencia: maite\_solari@hotmail.com  
Recibido: 16/7/19. Aceptado: 14/8/19

Sin evidencia de invasión estromal en el material examinado.

El caso clínico fue llevado a discusión en ateneo médico conjunto, con equipo de ginecología, tracto genital inferior y anatomopatología. Se planteó realizar tratamiento médico con imiquimod tópico 3 veces a la semana por 3 meses, con control clínico mensual para valorar evolución.

*Palabras clave:* enfermedad de Paget, extramamaria; enfermedad vulvar; imiquimod.

## Abstract

Paget's extra-mammary disease is a rare entity, of which the origin is unclear, being the vulvar topography the most frequent. Paget vulvar disease is a malignant epithelial neoplasm representing less than 1% of all vulvar neoplasms.

The symptoms are nonspecific so it presents numerous differential diagnoses, which in general leads to the diagnosis being delayed, despite this, in general they present a good prognosis. Up to 4% of cases associate an underlying adenocarcinoma.

The Paget vulvar disease is associated with other malignant diseases in 11 - 54% of cases (breast, vagina, cervix, uterus, ovary, bladder and liver).

The diagnosis is of clinical suspicion and histological confirmation through the finding of Paget cells, having also a fundamental role the use of immunohistochemical markers to rule out differential diagnoses.

Our clinical case corresponds to a patient of 48 years, with a personal history of Ataxia de Friedreich. Gynecobstetrics history: nulligravid, menopause at 40 years, mammography and oncological colpocitología without alterations. Derived from Dolores for assessment and treatment for history of pruritus and vulvar burning of more than 1 year of evolution. The gynecological

examination presents in the right labial minora on upper and lower sector ulcerated erythematous lesion, rest of the gynecological examination without alterations.

After carrying out vulvoscopy with biopsies, Paget's disease is confirmed, extramammary, vulvar, extensive, with dissemination adnexal to hair follicles. No evidence of stromal invasion in the material examined.

The clinical case was brought up for discussion at the grand rounds, with gynecology equipment, lower genital tract and anatomopathology. It was proposed to perform medical treatment with Imiquimod topical 3 times a week for 3 months, with monthly clinical control to assess evolution.

*Keywords:* Paget disease, extramammary; vulvar diseases; imiquimod.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget vulvar (EPV) corresponde a una neoplasia epitelial maligna que representa menos del 1% de todas las neoplasias vulvares.<sup>1</sup> Su síntoma más común es el prurito, estando presente en el 70% de los casos, precediendo muchas veces al diagnóstico definitivo hasta en 2 años<sup>5</sup>. Esto remarca que se trata de una patología poco frecuente, con síntomas inespecíficos, y un importante número de diagnósticos diferenciales.

El 90% de la enfermedad de Paget es mamaria<sup>6</sup>, siendo la enfermedad de Paget extramamaria (EPEM) más frecuente en mujeres, hasta en un 80%, y en topografía vulvar (correspondiendo a un 83% de la EPEM)<sup>7</sup>. Es una patología poco frecuente y habitualmente con un buen pronóstico.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 48 años de edad. En cuanto a los antecedentes personales se destaca ataxia de Friedreich, enfermedad monogénica autosómica recesiva, en valoración por neurólogo, sin repercusión actual, y como antecedente quirúrgico presentaba una colecistectomía laparoscópica. Antecedentes gineco-obstétricos: nuligesta. Menarca a los 10 años, menopausia a los 40 años. Contaba con mamografía vigente BI-RADS 2 y colpocitología oncológica negativa para malignidad.

Derivada desde la ciudad de Dolores para valoración y tratamiento. Enfermedad actual: presenta historia de prurito y ardor vulvar de más de 1 año de evolución por el cual se realizó múltiples tratamientos tópicos, sin mejoría clínica. Se destaca que no presenta alteraciones del tránsito urinario ni digestivo.

Examen físico al ingreso: buen estado general. Al examen mamario presenta mamas sin lesiones ni tumoraciones palpables.

Examen cardiovascular y pleuropulmonar sin alteraciones. Abdomen blando, depresible e indoloro, sin elementos de irritación peritoneal. En cuanto al examen ginecológico, a la inspección se destaca a nivel de labio menor derecho, en sector superior e inferior lesión eritematosa ulcerada (Fig. 1). A la especuloscopia se visualiza cuello macroscópicamente sano, paredes vaginales sin lesiones.

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Ante la sospecha de una enfermedad de Paget vulvar, o frente a la duda diagnóstica, resulta fundamental la valoración en servicio de tracto genital inferior, mediante vulvoscopía y colposcopia, que permita la toma de

biopsias, dado que como se ha mencionado, se trata de un diagnóstico histológico e inmunohistoquímico.<sup>4</sup>

Esta paciente fue derivada desde el Departamento de Dolores con el resultado de una vulvoscopía donde se obtuvo biopsia de labio mayor derecho que informa Enfermedad de Paget extra-mamaria de topografía vulvar.

Posteriormente se realiza nueva vulvoscopía complementaria en servicio de Tracto genital inferior de Centro Hospitalario Pereira Rossell dado que no contamos con datos sobre invasión periuretral ni profundidad de la misma, ni tampoco con perfil inmunohistoquímico.

Resultado de vulvoscopía en CHPR: Sobre labio mayor y menor, y a predominio de surco interlabial erosiones con leucoplasia en forma intercalada que no compromete

### Figura 1.

Lesión vulvar presente al momento del diagnóstico.



ten horquilla vulvar ni periné, compatible con enfermedad de Paget, se biopsian varias áreas realizando mapeo.

En cuanto al resto de los exámenes complementarios, estarán supeditados a otros elementos clínicos y a los hallazgos anatomopatológicos que puedan sugerir malignidad asociada.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

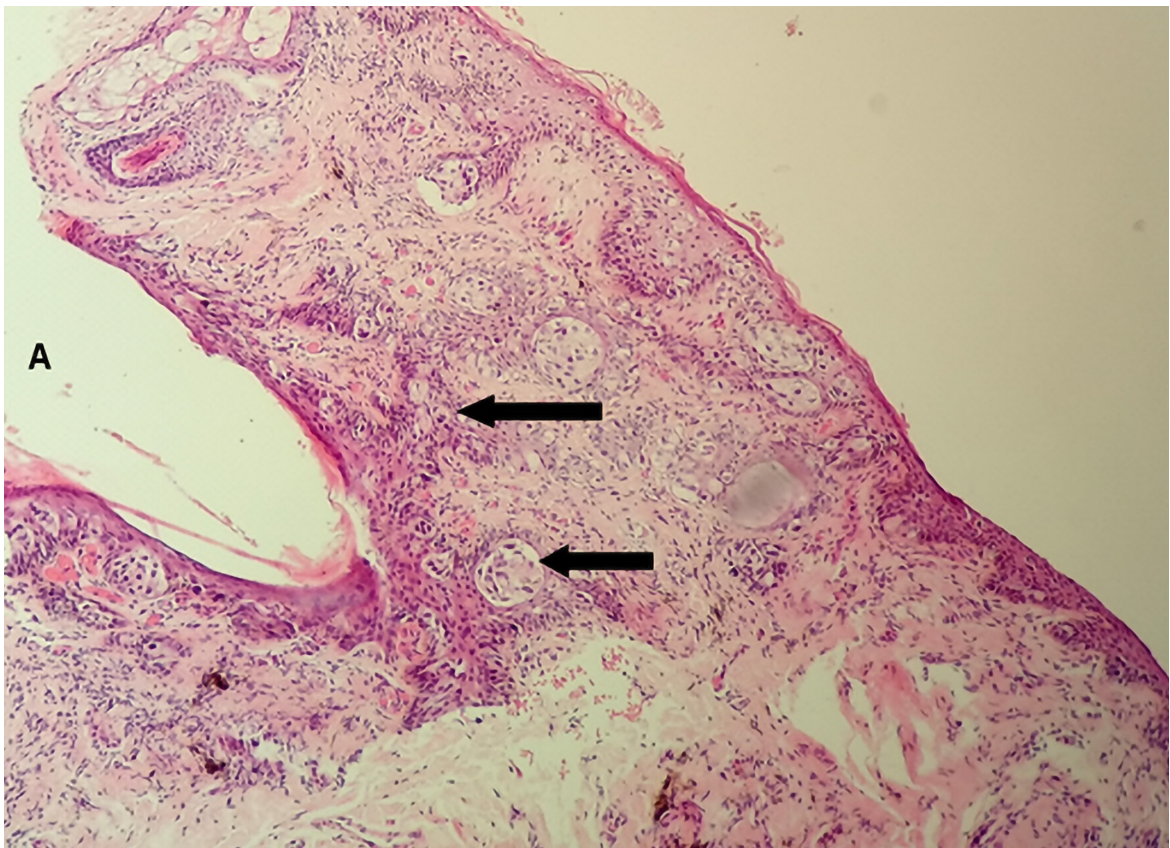
Histológicamente la enfermedad de Paget vulvar se caracteriza por células con un citoplasma pálido con un núcleo grande y nucléolo prominente, llamadas células de Paget, productoras de mucina, con pronunciada atipía, pleomorfismo y mitosis frecuen-

te (Fig. 2). Pueden observarse aisladas o formando Clusters en el epitelio, pudiendo formar estructuras similares a glándulas, encontrándose en la capa basal de la epidermis pudiendo afectar luego a todo su espesor.<sup>4</sup> Es importante excluir invasión, dado que esta no es infrecuente, involucrando estructuras anexas como folículos pilosos y conductos écrinos (Fig. 3). La invasión se caracteriza por la presencia de células de Paget infiltrando más allá de la membrana basal.<sup>36</sup>

La inmunohistoquímica es fundamental, ya que permite distinguir la enfermedad primaria de la secundaria, y descartar diferenciales, tal como se resume en la Tabla 1. El perfil inmunohistoquímico típico de las células de Paget es la presencia de los marcado-

#### Figura 2.

Biopsia vulvar con Hematoxilina y eosina (H y E) 100x. Epitelio superficial con una proliferación intraepitelial de células grandes y redondeadas, aisladas o en nidos, a nivel parabasal y basal. Sin evidencias de invasión en las áreas biopsiadas.



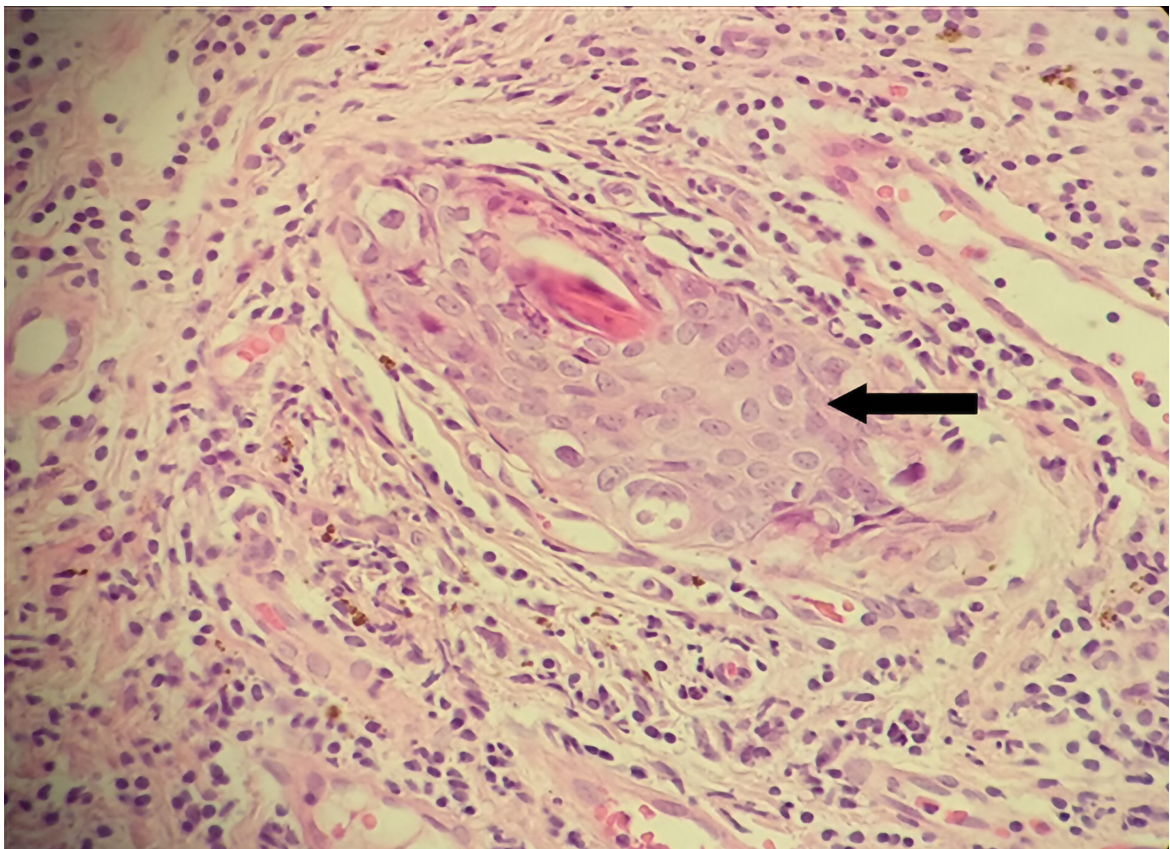
res citoqueratina 7 y CEA positivos (Fig. 4 y 5), mientras que la citoqueratina 20 es negativa. El origen urotelial se puede identificar por CK20+, uroplakin III + o GATA 3 +. La citoqueratina 20, CDX2 y MUC2 positivos, serían indicadores de adenocarcinoma ano-rectal. Los melanomas, habitualmente presentan

como marcadores positivos la proteína S100, HMH45, Melan A, panmelanina.<sup>8</sup>

La inmunohistoquímica no solamente es de suma relevancia diagnóstica, sino para el manejo y seguimiento de los pacientes. La presencia de p53 puede ser predictora de invasión o enfermedad secundaria.<sup>9</sup>

**Figura 3.**

Biopsia vulvar. H y E 400x. Diseminación aneal a folículos pilosos.



**Tabla 1.**

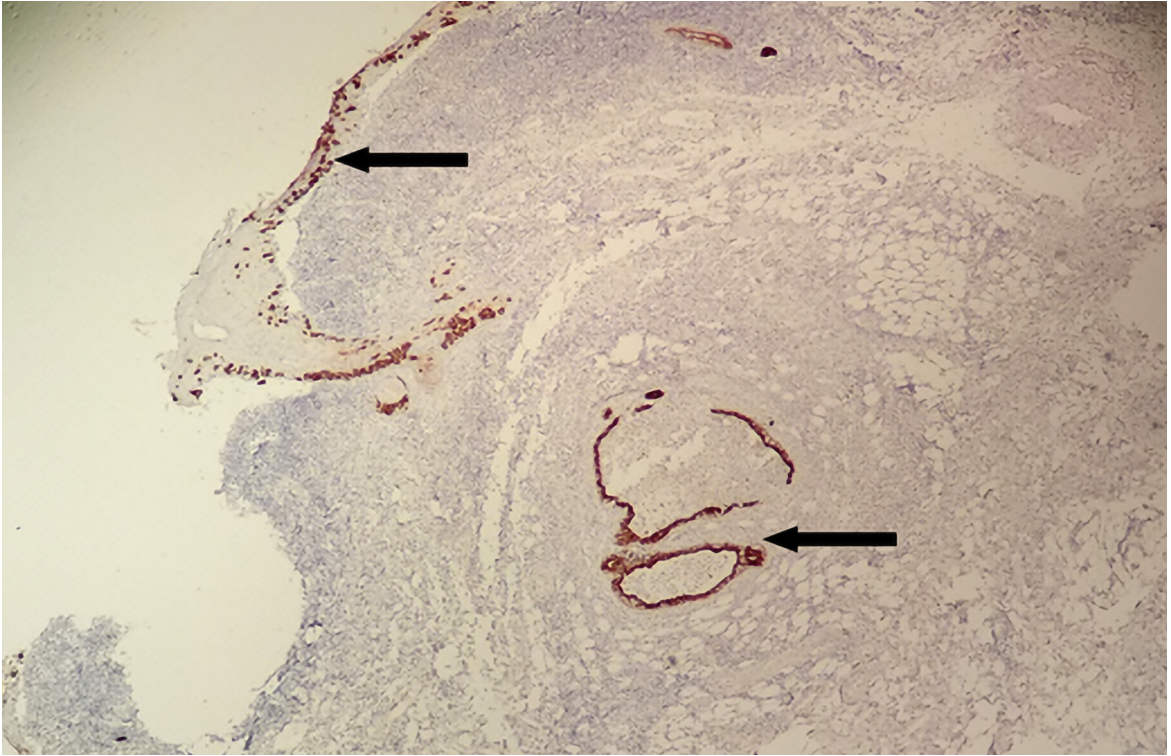
Expresión de marcadores inmunohistoquímicos según el tipo de origen de la EPDM.<sup>6</sup>

	CEA	p63	CK7	CK20	Uro-III	GATA-3	CDX2	MUC2	GCDFP-15
Primary cutaneous VPD (type 1)	+	-	+	-	-	-	-	-	+
Secondary to intestinal malignancy (type 2)	+	-	-	+	-	-	+	+	-
Secondary to urological malignancy (type 3)	+	+	+/-	+	+	+	-	-	-

CEA: carcinoembryonic antigen; CK: cytokeratin; URO-III: uroplakin-III; MUC2: mucin 2; GCDFP: gross cystic disease fluid protein

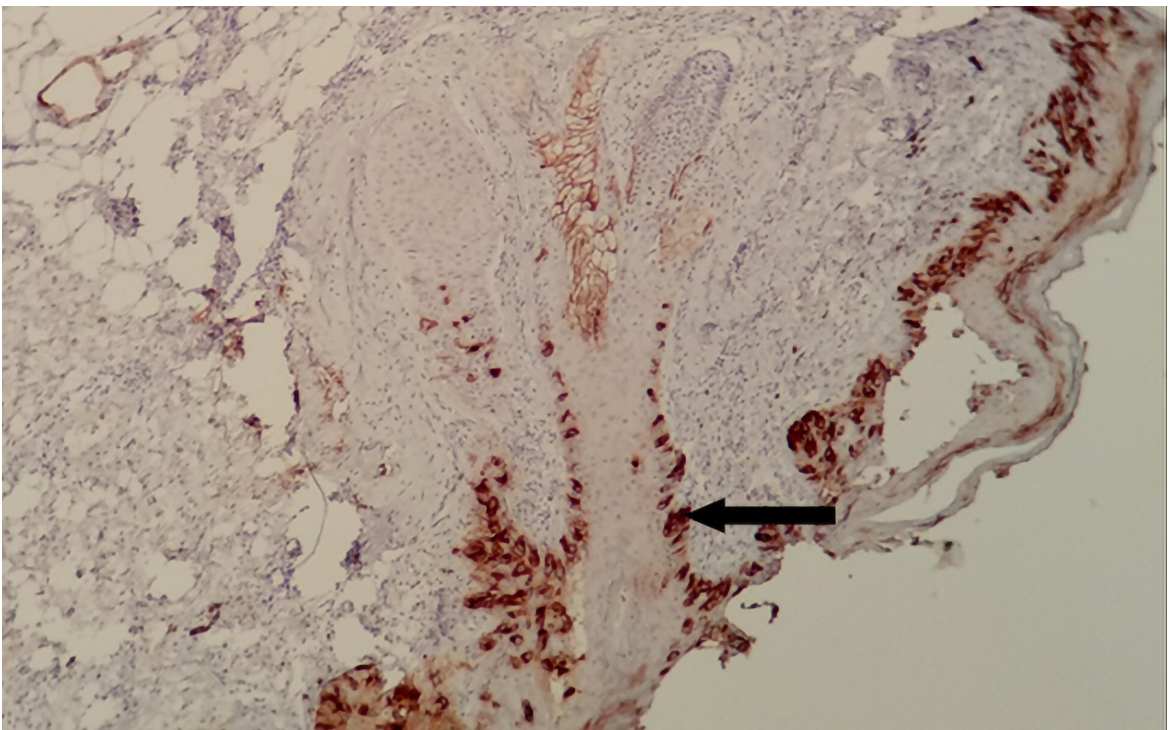
**Figura 4.**

Citoqueratina 7. Positividad en las células claras intraepiteliales (células de Paget, marcadas con flechas).



**Figura 5.**

Células de Paget CEA positivas. 100x. Diseminación anexial en folículos pilosos.



En este caso clínico, el resultado anatómopatológico de dicha toma de biopsias es compatible con enfermedad de Paget vulvar primaria, informando: células neoplásicas claras CK7, CEA, EMA, MUC 5, P15 y P53 positivas (Fig. 6). Enfermedad de Paget, extramamaria, vulvar, extensa. Diseminación aneal a folículos piloso, sin evidencia de invasión estromal en el material examinado.

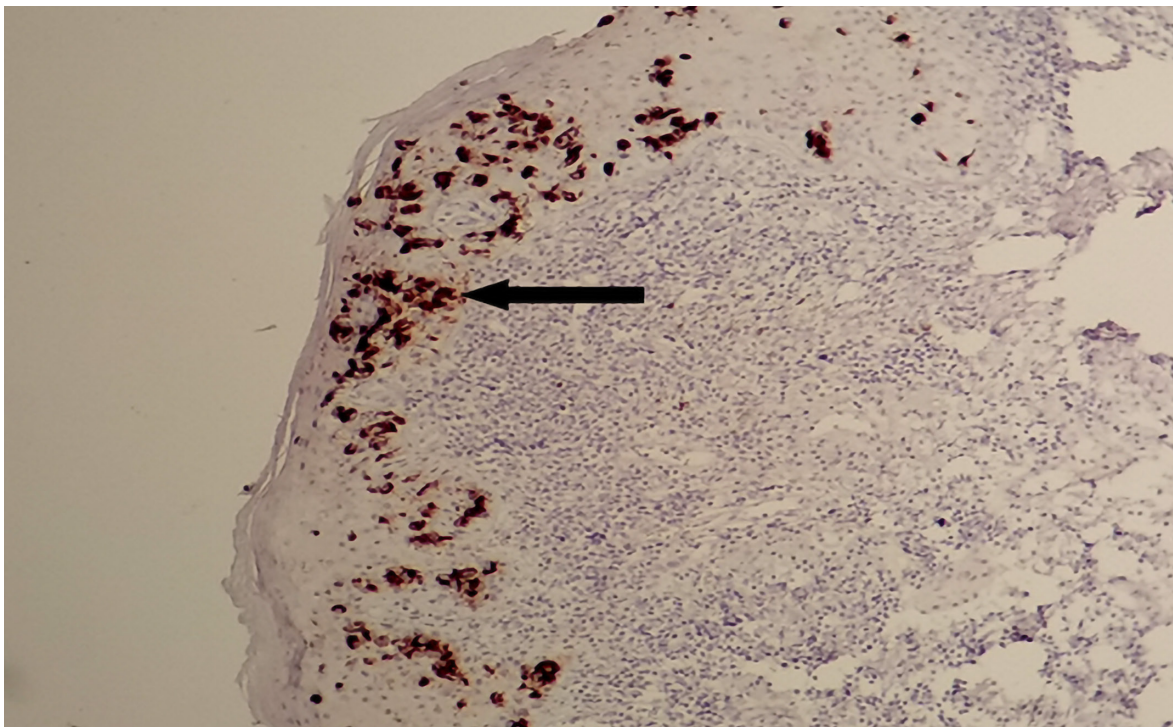
### TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Paget puede ser ablativo o escisional, dependiendo de la extensión y terreno del paciente. La cirugía es lo más frecuente, pero determina importante morbilidad y mutilación, con posible pérdida de función. El tratamiento, en cualquier caso, deberá ser individualizado, teniendo presente que por tratarse de una

entidad poco frecuente, las series reportadas con tratamiento médico son pequeñas, y cuyos resultados pueden ser controversiales y no extrapolables.

La cirugía es el tratamiento tradicional, consistiendo en la escisión quirúrgica amplia y profunda, cuyo objetivo es obtener un margen periférico libre de lesión macroscópica de 1,5-2 cm, y 4 mm de profundidad. Esto se justifica dado que muchas veces el límite microscópico de lesión excede a la lesión macroscópica, estando la profundidad determinada por la topografía de las estructuras aneales a la piel.<sup>10</sup> De todas formas, no es claro el margen adecuado, ni tampoco su relación con el riesgo de recurrencia. En cuanto a la linfadenectomía, tiene su lugar en la enfermedad invasora, en cuyo caso se tratará de igual modo al cáncer de vulva.<sup>11</sup> Por este motivo el ganglio centinela no tiene

**Figura 6.**  
P53 positiva en las células de Paget . 100x.



lugar en estas pacientes, dado que en caso de microinvasión existirá indicación formal de linfadenectomía bilateral.<sup>4</sup>

Las lesiones extensas, con grandes resecciones, pueden requerir la participación de cirujano plástico para generar colgajos para adecuada reconstrucción.

En cuanto a las complicaciones quirúrgicas, como mencionamos, la cirugía presenta significativa morbilidad, asociado a infección, hematoma, falla de sutura, así como complicaciones de la esfera psicológica y sexual, dada la pérdida de función y/o los resultados estéticos. Las complicaciones, además, aumentan con la linfadenectomía (linfocèle, linfedema, erisipela, dolor).<sup>12</sup>

Una alternativa en cuanto al tratamiento quirúrgico es la técnica microquirúrgica de Mohs, muy utilizada en neoplasias cutáneas. Esta técnica consiste en la realización de un biselado de piel progresivo para remoción del tumor, con estudio extemporáneo anatomopatológico del material resecado y luego de esto, reparación del defecto, todo en el mismo acto quirúrgico.<sup>45</sup> En un metaanálisis en 2013 con 90 casos de EPDM, de los cuales 21 eran casos de Paget vulvar, mostró una tasa de recurrencia baja con esta técnica (12.2%).<sup>44</sup> La microcirugía de Mohs puede proporcionar un control completo de los márgenes mediante el estudio anatomopatológico de éstos, sin embargo, si se trata de una enfermedad extensa, la escisiones que puede requerir pueden causar morbilidad similar al tratamiento quirúrgico convencional. Resulta dificultoso comparar los resultados de esta técnica con la vulvectomía convencional, ya que la evaluación de los márgenes es diferente para ambas técnicas. Se necesitan datos prospectivos para comprender mejor su eficacia.<sup>43</sup>

En cuanto al tratamiento no quirúrgico,

no siempre es posible. Dependerá del tamaño, la morbilidad y deseo de la paciente.<sup>10</sup>

El tratamiento con imiquimod surge como una alternativa promisoriosa, con series de casos donde se han reportado tasas de remisión completa que alcanzan un 73%, con una persistencia en el 27% de los casos. Estos datos surgen de una revisión realizada en 2015 por Machida et al.<sup>41</sup>

El imiquimod es un inmunomodulador, agonista del receptor celular *toll like 7*, de células dendríticas y células de Langerhans, que determina la producción de múltiples citoquinas que inducen a la apoptosis de células tumorales. Esto conlleva a una fuerte respuesta antitumoral tras la activación del receptor mencionado, determinando la liberación de citoquinas como: INF  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ , IL 12, que inducen y activan los linfocitos T CD 8. Se ha utilizado para tratamiento de verrugas genitales, lesiones intraepiteliales vulvovaginales, así como en la queratosis actínica.<sup>41</sup> Se presenta como una alternativa a la cirugía, como adyuvante, así como en combinación terapéutica. Su primer uso reportado en enfermedad de Paget fue en 2012.<sup>42</sup> De todas formas, faltan aún más estudios dado que la evidencia respecto a su uso surge mayoritariamente de reporte de casos. En la mayoría de las series reportadas se plantea una duración mínima de 3 meses para el tratamiento con este fármaco, realizando una aplicación de 3 veces a la semana. Los efectos adversos más frecuentes son dolor, ulceración e inflamación local.<sup>10</sup>

En cuanto a la vaporización con láser, la misma consiste en la destrucción de células tumorales, siendo su mayor desventaja la falta de material histológico para evaluar invasión. Algunos reportes muestran significativa recurrencia, hasta 67%, estando en relación con una ablación poco profunda, que



llega hasta la dermis reticular. Por esto, no se recomienda como primera línea.<sup>10</sup>

Por otra parte, se ha propuesto a la terapia fotodinámica como tratamiento de primera línea, utilizando ácido aminolevulínico al 20% y luz láser. Se generan especies reactivas de oxígeno, destruyendo selectivamente las células neoplásicas. Cuenta con un excelente resultado cosmético, y podría ser una opción útil en pacientes inoperables o en localizaciones dificultosas, ya que tiene la posibilidad de alcanzar la dermis y estructuras anexiales.<sup>10</sup>

Los corticoides no tienen lugar en el tratamiento de la enfermedad de Paget.

En cuanto a la quimioterapia, existe poca evidencia en la enfermedad de Paget avanzada localmente, recurrente o invasora. La evidencia clínica por tanto no apoyaría su uso si no asocia carcinoma invasor.<sup>4</sup>

En cuanto a otros tratamientos, el trastuzumab (anticuerpo monoclonal), podría utilizarse como terapia integrada cuando existe sobre-expresión de HER-2/neu, existente en un 37% de enfermedad de Paget. Sus principales limitantes son el costo y su cardiotoxicidad. Habitualmente se limita a pacientes con múltiples recurrencias, lesiones muy extensas y dicho patrón de expresión.<sup>13</sup>

EN ESTE CASO CLÍNICO una vez realizado el diagnóstico de enfermedad de Paget vulvar extensa, tras su discusión en ateneo médico conjunto, con equipo de ginecología, tracto genital inferior y anatomía patológica, se planteó realizar tratamiento médico con Imiquimod tópico 3 veces a la semana por 3 meses, con control clínico mensual.

Destacamos que la paciente presenta dado su antecedente de ataxia de Friederich, mayor riesgo de arritmia e insuficiencia cardíaca, así como mayor sensibilidad a los relajantes musculares. Las complicaciones res-

piratorias y la diabetes Mellitus son problemas frecuentes en este tipo de pacientes en el periodo post operatorio; por lo tanto, se recomienda una adecuada monitorización cardiovascular y neuromuscular en el periodo intra y post operatorio en caso de que requiera tratamiento quirúrgico.<sup>46</sup>

## SEGUIMIENTO

El seguimiento de estas pacientes debe ser estricto, ya que tiende a recurrir, en función de la extensión subclínica y la multifocalidad. La mayor recurrencia fuera de la vulva se ha reportado en vagina y cérvix, hasta en un 25% de los casos.

En cuanto a las recurrencias con las nuevas modalidades de tratamiento, no existen aún publicaciones que presenten un seguimiento suficiente.

Si bien no hay consenso al respecto, se plantea un seguimiento semestral los primeros 5 años, y posteriormente anual.<sup>14</sup>

La sobrevida a 5 años es de entre el 75 y 91%, lo cual refleja el buen pronóstico en relación a la mayor proporción de enfermedad no invasora.<sup>15</sup>

Nuestro caso clínico como se mencionó anteriormente se encuentra realizando tratamiento con Imiquimod tópico, presentando hasta el momento buena respuesta clínica en el control realizado al mes de iniciado dicho tratamiento (Fig. 7).

## DISCUSIÓN

En 1874 Sir James Paget describió la ulceración de los pezones asociada a cáncer de mama subyacente, reportando una serie de 15 casos, condición conocida posteriormente como enfermedad de Paget mamaria.<sup>16</sup> El primer caso de Paget extra mamaria lo des-

**Figura 7.**

Retroceso de lesión vulvar tras 3 meses de tratamiento con imiquimod.



cribe Crocker 1889 involucrando pene-escroto.<sup>17</sup> 1901 se describe Paget en vulva por el dermatólogo francés William Dubreuilh.<sup>18</sup> La enfermedad de Paget se caracteriza por la presencia intraepitelial de células neoplásicas productoras de mucina, conocidas como células de Paget.<sup>4</sup>

El 90% de los casos de la enfermedad de Paget son mamarios.<sup>19</sup>

La incidencia en Europa de enfermedad de Paget extra-mamaria es de 0.7 por 100.000 personas por año, siendo levemente mayor este número en mujeres que en hombres.<sup>15</sup> En mujeres la localización en el 83% de los casos es en vulva, un 3% se reporta a nivel de canal anal y perianal. Esta enfermedad vulvar es reportada más frecuentemente en caucásicas y post menopáusicas, entre 60-70 años, lo cual difiere con la paciente presentada. En población asiática, la enfer-

medad extra-mamaria es más frecuente en hombres.<sup>7</sup> De todas formas, la incidencia es desconocida. No se reporta asociación familiar de dicha patología.<sup>20</sup>

La enfermedad extra-mamaria puede estar asociada a adenocarcinoma vulvar subyacente. La enfermedad de Paget vulvar Invasora representa el 1 a 2% de los cánceres vulvares.<sup>2</sup>

El origen de la EPEM no es claro, hay distintas teorías. Una sugiere que se originaría de estructuras intraepidérmicas anexiales como las glándulas apocrinas, células madre multipotentes el estrato basal de la epidermis, o células madre infundibulares del folículo piloso.<sup>2,22,23</sup>

La EPEM típicamente se localiza en las zonas con vello, como en la piel de la axila y área genital, lo que apoya la idea de que surge de estructuras anexiales. De todos modos la enfermedad vulvar puede ocurrir en la mucosa modificada del surco interlabial, lo que apoya otra teoría que plantea que surge de glándulas similares a la mama, localizadas en dicho surco.<sup>24</sup> Una teoría más reciente plantea a las células de Tokier como las precursoras tanto de enfermedad mamaria como extra mamaria.<sup>25,26</sup>

La presentación clínica más frecuente es prurito, irritación y ardor vulvar, pudiendo ser asintomática en algunos pacientes. Un 5 a 15% de los pacientes no tienen síntomas al momento del diagnóstico.<sup>27,28</sup> Al examen físico se caracteriza como una placa eritematosa con áreas blanquecinas. Puede presentar variedad de coloración y máculas o placas, estas últimas pueden ulcerarse y tener una superficie papilomatosa; los síntomas no siempre están relacionados con lo visible de la lesión. Las lesiones que determina pueden ser multifocales.<sup>6</sup> Algunos estudios muestran que los síntomas pueden prece-

der hasta en 2 años hasta establecer el diagnóstico.<sup>28</sup>

En los casos de sospecha, una adecuada historia clínica que incluya elementos vulvovaginales, gastrointestinales y urológicos es necesaria. Toda lesión sobre elevada sospechosa debe registrarse mediante fotografía y debe evaluarse histológicamente, el registro fotográfico permite además evaluar el curso de la enfermedad.<sup>4</sup>

Debe valorarse la enfermedad invasiva mediante la toma de múltiples biopsias del sector involucrado y de áreas de piel circundante. En casos de pequeñas lesiones unifocales, puede considerarse una biopsia simple, y en algunos casos realizar además la escisión completa. El diagnóstico es de confirmación histológica mediante el hallazgo de células de Paget.<sup>4</sup>

Como diagnósticos diferenciales destacamos a la patología inflamatoria, infecciosa y neoplásica (eccema, candidiasis, psoriasis, liquen escleroso plano o crónico simple, VIN, histiocitosis, condiloma acuminado y melanoma, entre otros).<sup>8,29,30</sup>

En cuanto a la clasificación, la OMS define a la enfermedad de Paget vulvar (EPV) como una neoplasia intraepitelial originada en las glándulas apocrinas epiteliales, caracterizada por células de Paget.<sup>31</sup> La sociedad internacional para el estudio de las enfermedades vulvovaginales, clasifica a la EPV en el grupo 2 (lesiones rojas en parche o placa) y en el subgrupo B (sin disrupción epitelial).<sup>32</sup>

En 2001 Wilkinson propone una clasificación histopatológica que se presenta en la Tabla 2, distinguiendo la enfermedad vulvar primaria cutánea (tipo 1) de la secundaria/no cutánea. La enfermedad vulvar secundaria puede originarse del tracto gastrointestinal (tipo 2) o del urogenital (tipo 3).<sup>33</sup> El tipo 1 se divide de acuerdo a la presencia o ausencia de invasión dérmica, el tipo 1A es intraepitelial y se reporta como un 75-80% de todos los primarios, el tipo 1B en un 16-29% y el tipo C en un 4-17%.<sup>3,34,35</sup> a diferencia de la mama, en ésta el 60% de los casos asocia malignidad.<sup>37</sup> En el tipo 1B se plantea que las células de Paget migran de la dermis a la epidermis, y hacia la epidermis desde un adenocarcinoma en el tipo C. Se describe como invasión dérmica cuando la invasión es mayor a 1 mm. La EPV se asocia hasta en un 4% de los casos con adenocarcinoma subyacente.<sup>4</sup>

### MALIGNIDAD ASOCIADA

En pacientes con EPV se han reportado con altos porcentajes de desarrollar un segundo cáncer primario, sobre todo en el primer año del diagnóstico.<sup>15</sup> La EPV se asocia con otras enfermedades malignas en un 11-54% de los casos, que incluye: mama, vagina, cérvix, útero, ovario, vejiga e hígado.<sup>3,38,39,40</sup> No hay consenso en cuanto al *screening* para valorar malignidad asociada. La recomendación de la *Royal College of Obstetrician and Gynecologist*, 2011, es un seguimiento por espe-

**Tabla 2.** Clasificación de la enfermedad de Paget vulvar según Wilkinson.<sup>6</sup>

Primary VPD (cutaneous)	Type 1a	Cutaneous vulvar non invasive Paget's disease
	Type 1b	Cutaneous vulvar invasive disease: dermal invasion of Paget cells
	Type 1c	Cutaneous vulvar disease as a manifestation of an underlying vulvar carcinoma
Secondary VPD (non cutaneous)	Type 2	VPD originates from rectal or anal adenocarcinome
	Type 3	VPD originates from urogenital neoplasia

cialistas. Pese a no haber consenso, por frecuencia, debería considerarse la valoración mamaria, urogenital y digestiva.

## CONCLUSIONES

Se trata de una enfermedad poco frecuente, que en un porcentaje no despreciable asocia adenocarcinoma subyacente, o se asocia a cáncer de mama, urogenital o intestinal.<sup>3</sup>

Su diagnóstico es histopatológico a través de las células de Paget, apoyándose además en marcadores inmunohistoquímicos típicos que permiten descartar además diferenciales.<sup>4</sup>

El tratamiento debe ser individualizado, siendo de elección clásicamente el tratamiento escisional a través de la cirugía. Dado que en muchos casos se trata de enfermedad no invasora, el tratamiento médico con imiquimod ha arrojado resultados promisorios, sustentando su utilización en mejores resultados estéticos con una tasa de recurrencia (reportada en algunos estudios) comparable al tratamiento quirúrgico.

De todas formas, dada la baja prevalencia de esta patología y por tanto los estudios sobre seguimiento luego del tratamiento no permiten la extrapolación de datos, por lo que destacamos que es fundamental el manejo interdisciplinario e individualizado de la paciente.

## Bibliografía

1. Lam C, Funaro D. Extramammary Paget's disease: summary of current knowledge. *Dermatol Clin*. 2010; 28:807-826.
2. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol*. 2000;53(10):742-749.
3. Karam A, Dorigo O. Increased risk and pattern of secondary malignancies in patients with invasive extramammary Paget disease. *Br J Dermatol*. 2014;170 (3):661-71.
4. van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, Bossse T, van Poelgeest MI, de Hullu JA. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 May;101:60-74.
5. De Magnis, A, Checcucci V, Catalano C, Corazzesi A, Pieralli A, Taddei G, et al. Vulvar paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17 (2):104-10.
6. Fardal, RW, Kierland RR, Clagett OT, Woolner LB. Prognosis in cutaneous Paget's disease. *Postgrad Med J*. 1964;36,584-93.
7. Chiu TW, Wong PS, Ahmed K, Lam SC, Ying SY, Burd A. Extramammary Paget's disease in Chinese males: a 21-year experience. *World J Surg*. 2007;31(10):1941-46.
8. Delport, ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: An annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol*. 2013;54(1):9-21.
9. Scheistrøen M, Trope C, Kaern J, Pettersen EO, Alfsen GC, Nesland JM. DNA ploidy and expression of p53 and C-erbB-2 in extramammary Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1997;64(1):88-92.
10. Marchitelli, C. Enfermedad de Paget vulvar. En: Caussade Dutra A. *Vulva y Vagina. Diagnóstico y tratamiento*. Montevideo: Bibliomédica; 2015. pp.203-19.
11. Gunn RA, Gallager HS. 1980. Vulvar Paget's disease: a topographic study. *Cancer* 1980;46 (3):590-4.
12. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, Vergote I. Postoperative complications after vulvectomy and inguino femoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol. Cancer*. 2003;13(4):522-7.
13. Hanawa F, Inozume T, Harada K, Kawamura T, Shibagaki N, Shimada S. A case of metastatic extramammary Paget's disease responding to trastuzumab plus paclitaxel combination therapy. *Case Rep Dermatol*. 2011;3(3):223-7.
14. Márquez-Acosta G, Olaya-Guzman EJ, Jiménez-López J, Gómez-Pue D, Pérez-Quintanilla M. Enfermedad de Paget extensa de la vulva: Presentación de un caso y propuesta de manejo conservador. *Perinatol Reprod Hum*. 2013 Mar;27(1):44-50.
15. van der Zwan J, Siesling S, Blokx WA, PierieJP, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk of secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:214-21.
16. Paget, J. *Lectures on Surgical Pathology, Delivered at the Royal College of Surgeons of England*. Philadelphia: Lindsay & Blakinston; 1854. Disponible en: <https://ia802607.us.archive.org/10/items/>

- lecturesonsurgic00pageuoft/lecturesonsurgic00pageuoft.pdf (Acceso: 15/07/19)
17. Crocker H. Paget's disease affecting the scrotum and penis. *Trans Pathol Soc Lond.* 1889;40:187. Disponible en: <https://ia801305.us.archive.org/11/items/b22280236/b22280236.pdf> (Acceso 15/07/19)
  18. Dubreuilh W. 1901. Paget's disease of the vulva. *Br J Dermatol.* 1901;13(11):407-13.
  19. Fardal RW, Kierland RR, Clagett OT, Woolner LB. Prognosis in cutaneous Paget's disease. *Postgrad Med J.* 1964;36:584-93.
  20. Liegl B, Leibl S, Gogg-Kamerer M, Tessaro B, Horn LC, Moinfar F. Mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical study of 83 cases. *Histopathology.* 2007;50(4):439-47.
  21. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, Bevers M, Shen-Gunther J. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol.* 2000;77:183-9.
  22. Kanitakis, J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(5):581-90.
  23. Regauer S. Extramammary Paget's disease—a proliferation of adnexal origin? *Histopathology.* 2006;48(6):723-9.
  24. van der Putte SC. Mammary-like glands of the vulva and their disorders. *Int J Gynecol Pathol.* 1994;13(2):150-60.
  25. Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer.* 1970;25(3):601-10.
  26. Willman J, Golitz L, Fitzpatrick J. Vulvar clear cells of toker. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(3):185-8.
  27. Perez DR, Trakamsanga A, Shia J, Nash GM, Temple LK, Paty Pb, et al. Management and outcome of perianal Paget's disease: a decade institutional experience. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(6):747-51.
  28. De Magnis A, Checucci V, Catalano C, Corazzesi A, Pieralli A, Taddei G, et al. Vulvar paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(2):104-10.
  29. Fanning J, Lambert HC, Hale TM, Morris PC, Schuerch C. Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1):24-7.
  30. Shepherd V, Davidson E, Davies-Hymphreys, J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005;112:273-9.
  31. Crum CP, et al. Tumours of the vulva. In: Kurman, RJ, Cargangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* 4th ed. Vol 6. Lyon: IARC; 2014. pp.236-7.
  32. Lynch PJ, Moyal-Barraco M, Scurry J, Stockdale C. 2011 ISSVD terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(4):339-44.
  33. Wilkinson, E. Premalignant and malignant tumors of the vulva. In: Kurman,RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* NewYork; Springer-Verlag; 2002. pp.123-8.
  34. Niikura H, Yoshida H, Ito K, Watanabe H, Aiba S, Yaegashi N. Paget's disease of the vulva: clinicopathologic study of type1 cases treated at a single institution. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(3):1212-5.
  35. Mendivil AA, Abaid L, Epstein HD, Rettenmaier MA, Brown JV 3rd, Micha JO, et al. Paget's disease of the vulva: a clinicopathologic institutional review. *Int J Clin Oncol.* 2012;17:569-74.
  36. Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):313-8.
  37. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistological findings. *Breast Cancer Res.Treat.* 1986;8:139-46.
  38. Lee SC, Roth LM, Ehrlich C, Hall JA. Extramammary Paget's disease of the vulva. A clinicopathologic study of 13 cases. *Cancer.* 1977;39(6):2540-9.
  39. Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. 1990. Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion. *Gynecol Oncol.* 1990;38(1):81-89.
  40. Taylor PT, Stenwig JT, Klausen H. Paget's disease of the vulva. A report of 18 cases. *Gynecol Oncol.* 1975;3(1):46-60.
  41. Machida H, Moeini A, Roman LD, Matsuo K. Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease: A systematic review of literature. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):165-71.
  42. Fehres CM, Bruijns SC, van Beelen AJ, Kalay H, Ambrosini M, Hooijberg E, et al. Topical rather than intradermal application of the TLR7 ligand imiquimod leads to human dermal dendritic cell maturation and CD8+ T-cell cross-priming. *Eur J Immunol.* 2014;44:2415-24.
  43. Nitecki R, Davis M, Watkins JC, Wu YE, Vitonis AF, Muto MG, et al. Extramammary Paget Disease of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer.*

2018;28(3):632-8.

44. Bae JM, Choi YY, Kim H, Oh BH, Roh MR, Nam K, et al. Mohs micrographic surgery for extramammary Paget disease: a pooled analysis of individual patient data. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:632-7.
45. Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, Walker GD, Fiala K, Housewright C. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):291-301.
46. Torres López A, Péramo Fernández F, Costela Villodres JL, Carlos García R. Anesthetic management in a case of Friedreich's ataxia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1989 Sep-Oct;36(5):286-7.