

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i4.6612>

Enfermedad de Paget pigmentada de la mama

Pigmented mammary Paget's disease.

Ana San Juan-Romero,¹ Nishdaly Anayansi Rodríguez-Valencia,² Adriana Álvarez-Pérez,³ Edgardo Gómez-Torres⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Paget pigmentada de la mama es un subtipo infrecuente de manifestación de la enfermedad de Paget. Se asocia en el 90% de los casos con un carcinoma ductal *in situ* o infiltrante subyacente. Se distingue por células epiteliales malignas, las células de Paget, en la epidermis del complejo areola-pezones. En términos clínicos, se manifiesta como una mácula hiperpigmentada o una placa eczematosa pigmentada en el complejo areola-pezones. Es difícil de diferenciar dermatoscópicamente de un melanoma maligno, por lo que el estudio inmunohistoquímico es fundamental para el diagnóstico. El tratamiento tradicional es la mastectomía con disección ganglionar axilar.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 76 años que tenía una fina placa hiperpigmentada de coloración marrón-negruzca que afectaba de forma irregular el pezón izquierdo de casi un año de evolución. Refirió que le generaba prurito de manera importante y en ocasiones un exudado seroso. Se estableció el diagnóstico de enfermedad de Paget pigmentada de la mama.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Paget pigmentada de la mama es un padecimiento poco común y rara vez causa síntomas, lo que repercute en la búsqueda tardía de atención médica, además de que su diagnóstico clínico representa un desafío porque pocas veces es suficiente su morfología macroscópica para establecer correctamente el diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Paget pigmentada de la mama; inmunohistoquímica; pezón.

Abstract

BACKGROUND: *Pigmented mammary Paget's disease is a rare subtype of Paget's disease. It is associated in 90% of cases with an underlying ductal in situ or invasive carcinoma. It is characterized by the presence of malignant epithelial cells, known as Paget cells in the epidermis of the areola-nipple complex. Clinically, it presents as a hyperpigmented macula or a pigmented eczematous plaque in the areola-nipple complex. Dermoscopically and histopathologically it can be difficult to differentiate from a malignant melanoma, thus the immunohistochemical study is essential for diagnosis. Treatment involves mastectomy with axillary lymph node dissection. The clinical case of a postmenopausal woman with pigmented mammary Paget's disease is presented.*

CLINICAL CASE: *A 76-year-old female patient who had a thin, hyperpigmented, brownish-blackish plaque that irregularly affected the left nipple for almost a year of evolution. She reported that it caused significant itching and sometimes a serous exudate. The diagnosis of pigmented Paget's disease of the breast was established.*

CONCLUSIONS: *Pigmented Paget's disease of the breast is an uncommon disease and rarely causes symptoms, which affects the late search for medical attention, in addition, its clinical diagnosis is a challenge because its macroscopic morphology is rarely enough to correctly establish the diagnosis.*

KEYWORDS: *Pigmented mammary Paget's disease; Immunohistochemistry; Nipple.*

¹ Residente de primer año de medicina interna.

² Residente de segundo año de medicina interna. Hospital General del ISSSTE, Querétaro, Querétaro, México.

³ Dermatóloga en práctica privada, Hospital Star Médica Querétaro, Querétaro, México.

⁴ Dermatopatólogo. Médico adscrito al departamento de Patología, Hospital General de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro, Querétaro, México.

Recibido: febrero 2021

Aceptado: febrero 2021

Correspondencia

Ana San Juan Romero
anasjr@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: San Juan-Romero A, Rodríguez-Valencia NA, Álvarez-Pérez A, Gómez-Torres E. Enfermedad de Paget pigmentada de la mama. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (4): 599-604.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Paget comúnmente ocurre a la par con un carcinoma intraductal o invasivo subyacente. La patogénesis es explicada por la teoría del epidermotropismo, que describe la migración de células malignas de carcinoma a la epidermis del pezón. Rara vez puede ocurrir en ausencia de un carcinoma como resultado de una degeneración maligna de células de la epidermis.^{1,2}

Existe un subtipo en extremo infrecuente de manifestación de la enfermedad de Paget mamaria que se distingue por una mácula hiperpigmentada en el complejo areola-pezón, que se conoce como enfermedad de Paget pigmentada de la mama, y que es difícil de diferenciar clínica, dermatoscópica e histopatológicamente de un melanoma maligno. En 1977 Azzopardi y Eusebi describieron el primer caso de enfermedad de Paget pigmentada de la mama. Desde entonces hay publicados cerca de 35 casos en la bibliografía internacional.^{2,3,4}

Describimos el caso clínico de una mujer con enfermedad de Paget pigmentada de la mama que confirma la dificultad para establecer el diagnóstico, por lo que se requiere realizar el estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 76 años, originaria de Querétaro, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial de larga evolución. Consultó por padecer una fina placa hiperpigmentada de coloración marrón-negruzca que afectaba de forma irregular el pezón izquierdo de casi un año de evolución. Refirió que le generaba prurito de manera importante y en ocasiones un exudado seroso.

En la exploración dermatológica se observó una dermatosis localizada en el pezón izquierdo,

constituida por una placa hiperpigmentada de color marrón-negruzca de 2 cm de longitud mayor, con bordes irregulares bien definidos y ligera descamación superficial. **Figura 1**

En la dermatoscopia se observó una pigmentación marrón-negruzca irregular, con zonas blanquecinas de regresión y un fino punteado grisáceo a modo de sal y pimienta (*peppering*), así como zonas eritematosas y descamativas (**Figura 2**). El estudio de imagen con mamografía y ecografía de mama y axila no identificó lesiones tumorales, distorsiones ni microcalcificaciones.

El estudio microscópico mostró epidermis ocupada por células de citoplasma claro y núcleo atípico en todos los niveles, positivas para citoqueratinas AE1/AE3, CEA, CK7, y negativas para HMB45 (**Figuras 3 y 4**). Asimismo, mostró una población melanocitaria atípica con prolongaciones que encinturaban las células neoplásicas y que eran negativas para todos los marcadores epiteliales mencionados y positivas para los melanocitarios. Por todo lo anterior se concluyó el



Figura 1. Imagen macroscópica de lesión hiperpigmentada del pezón y la areola izquierdos (enfermedad de Paget pigmentada de la mama).



Figura 2. Dermatoscopia de lesión mamaria. Placa con pigmentación marrón-negruzca irregular, con zonas blanquecinas de regresión y *peppering*, así como zonas eritematosas y descamativas.

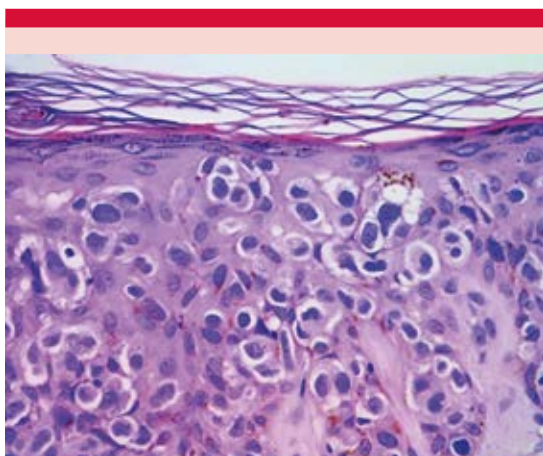


Figura 3. Fotomicrografía de lesión de la piel del pezón. Infiltrado a nivel epidérmico ocupado por células de citoplasma claro y núcleo atípico en todos los niveles. Tinción H-E x100.

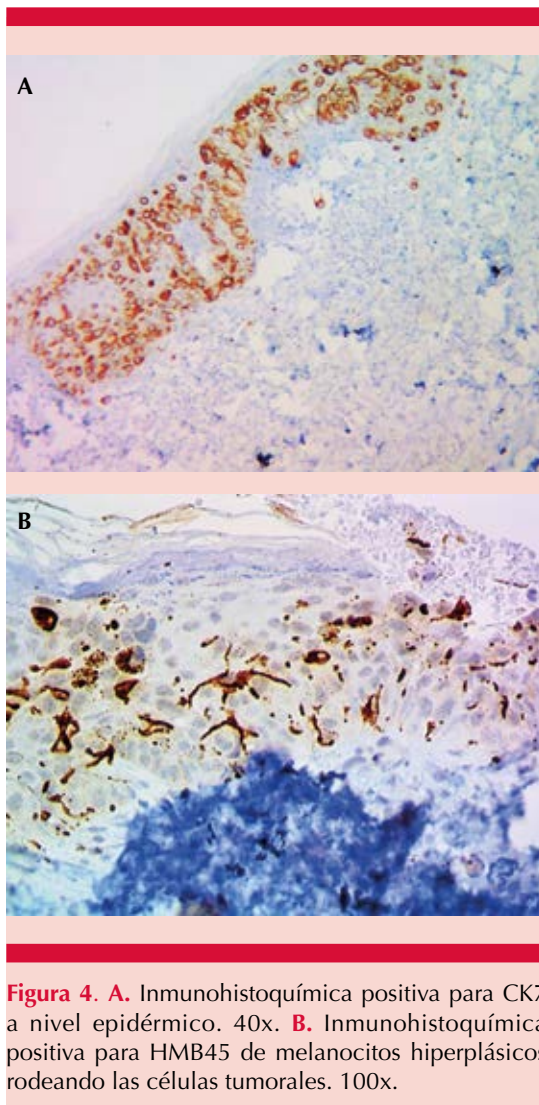


Figura 4. A. Inmunohistoquímica positiva para CK7 a nivel epidérmico. 40x. **B.** Inmunohistoquímica positiva para HMB45 de melanocitos hiperplásicos rodeando las células tumorales. 100x.

diagnóstico de enfermedad de Paget pigmentada de la mama.

Se realizó mastectomía con disección ganglionar axilar que evidenció la enfermedad de Paget pigmentada de la mama y carcinoma ductal *in situ* moderadamente diferenciado, así como ganglios linfáticos con hiperplasia sinusoidal sin evidencia de metástasis. En su cita subsecuente la paciente se refirió asintomática y la región de la mama se encontró adecuadamente cicatrizada.

DISCUSIÓN

James Paget describió por primera vez en 1874 la enfermedad de Paget, que representa aproximadamente el 3% del cáncer de mama. Afecta casi exclusivamente a mujeres entre 24 y 84 años, con edad media de 55.3 a 64.3 años según las series publicadas; con un pico de incidencia 10 años superior al del cáncer de mama invasivo. La mayor parte de los casos se ha descrito en nulíparas en comparación con otras mujeres con cáncer de mama. Debido a que únicamente el 1% de los cánceres de mama afecta a varones, la enfermedad de Paget es extremadamente rara en varones.^{2,5,6}

La enfermedad de Paget pigmentada de la mama es una variante poco frecuente (8.7% de los casos de enfermedad de Paget de la mama). Es difícil de diferenciar clínica, dermatoscópica e histopatológicamente de un melanoma maligno, por lo que la inmunohistoquímica es esencial.⁷

Se distingue por células epiteliales malignas en la epidermis del pezón, que puede extenderse a la areola o piel contigua. En el 85 al 90% de los casos se asocia con un carcinoma ductal *in situ* o infiltrante subyacente, como sucedió con nuestra paciente. Sin embargo, esto no siempre ocurre y puede provenir de células de la epidermis.⁸

Existen diversas hipótesis que explican su origen migratorio, la teoría epidermótrópica es la más aceptada. Ésta postula que las células de Paget son células ductales cancerosas que migran por los ductos suprayacentes hacia la epidermis del pezón. La heregulina alfa es un factor de motilidad producido y secretado por los queratinocitos epidérmicos normales y esto juega un papel decisivo en la patogenia de la enfermedad de Paget. Las células de Paget y las del cáncer de mama subyacente sobreexpresan receptores para heregulina: HER2/NEU, que al acoplarse al ligando dan lugar a quimiotaxis de las células cancerosas a la epidermis del pezón. La proteína

NEU se expresa en más del 90% de la enfermedad de Paget pigmentada de la mama.^{8,9,10}

Suele ser una lesión unilateral localizada en el pezón, aunque se han descrito casos de afectación bilateral. Inicia en el pezón para luego extenderse hacia la areola y piel contigua. La forma de manifestación es variable, se observa una placa eccematosa pigmentada o una mácula negruzca bien definida. En ocasiones muestra secreción sanguinolenta, retracción del pezón, descamación, ulceración e incluso destrucción en estadios tardíos. Puede generar dolor, prurito o sensación de quemazón en el 25% de las pacientes. En el 50% de los casos se hallará una masa palpable subyacente.¹⁰

En el estudio microscópico encontramos a las células de Paget, células grandes, redondeadas u ovales de disposición intraepidérmica con citoplasma abundante claro y un núcleo grande hiper cromático con nucléolo eosinofílico en el que pueden observarse signos de necrosis. Pueden localizarse aisladamente, formando nidos o simulando estructuras glandulares, con frecuencia se observa mitosis. Envolviendo estas células se encuentran melanocitos reactivos dispersos. Algunas células de Paget contienen melanosomas fagocitados en su citoplasma, lo que genera confusión al tratar de distinguir esta célula con el melanocito. A pesar de la similitud de los melanocitos con las células de Paget, existen algunas características distintivas. Las células de Paget son suprabasales y con una formación ductal, mientras que en el melanoma las células se encuentran en todo el espesor de la epidermis incluyendo la capa basal y la unión dermoepidérmica. Sin embargo, estas diferencias no siempre resultan obvias, por lo que es necesario realizar el estudio inmunohistoquímico. Las células tumorales muestran positividad para CK7, EMA, C-erbB2 y CAM 5.2, pero negatividad para marcadores de melanocitos, como S-100, MELAN-A y HMB-45.^{11,12,13}

El mecanismo de hiperpigmentación en la enfermedad de Paget pigmentada de la mama permanece incierto. Existen diversas hipótesis propuestas. La primera implica la estimulación de los melanocitos por factores de crecimiento producidos por las células cancerígenas. La areola, una región abundante de melanocitos, muestra evidentes efectos visibles de esta estimulación. Algunos autores sugieren que la hiperpigmentación podría ser causada por bloqueo del melanocito durante su migración y transferencia del pigmento a células epiteliales.¹³

En la dermoscopia se observa un patrón multicomponente. Se evidencia pigmentación irregular difusa y estructuras que sugieren regresión, tal como se observa en melanoma. Existen vasos lineares irregulares y puntos de color azul-grisáceo (en pimienta o *peppering*), que corresponden a melanófagos en la dermis papilar, mientras que las áreas blanquecinas son fibrosis cicatricial. Ambas estructuras pueden encontrarse en áreas de regresión de melanoma.¹⁴

Entre los diagnósticos diferenciales podemos incluir al melanoma maligno y metástasis epidermotrópicas de carcinoma de mama. El melanoma rara vez afecta únicamente al pezón y las metástasis del carcinoma de mama rara vez son pigmentadas y ocurren en piel o en la cicatriz quirúrgica.¹⁵

Debido a que el tratamiento y pronóstico de la enfermedad de Paget pigmentada de la mama *versus* melanoma son distintos, el diagnóstico de las lesiones pigmentadas de la mama debe establecerse cuidadosamente. El tratamiento de la variedad pigmentada es el mismo al de la enfermedad de Paget mamaria: mastectomía con disección axilar ganglionar. De establecerse el diagnóstico de manera temprana, se ha validado una aproximación conservadora con tasas de recurrencia de alrededor del 5%. Debe darse seguimiento estrecho y valorar márgenes qui-

rúrgicos. Los pacientes con márgenes positivos o afectación multifocal deberán ser tratados con mastectomía. La inmunoterapia con trastuzumab (Herceptin) prescrita a pacientes con carcinoma ductal también puede ser efectiva en pacientes con enfermedad de Paget.^{8,9}

CONCLUSIONES

La enfermedad de Paget pigmentada de la mama es un padecimiento poco común y rara vez causa síntomas, lo que repercute en la búsqueda tardía de atención médica, además de que su diagnóstico clínico representa un desafío porque pocas veces es suficiente su morfología macroscópica para establecer correctamente el diagnóstico. Es una neoformación maligna que, de no atenderse de manera temprana, puede repercutir en el pronóstico de la paciente; sin embargo, el pronóstico es menos sombrío que el de su análogo clínico, el melanoma maligno. Es recomendable en todos los casos el diagnóstico temprano, aconsejando a las pacientes en la consulta ginecológica a revisarse constantemente y no dejar pasar tiempo, así como la resección quirúrgica.

REFERENCIAS

1. Szpor J, Polak K, Dyduch G, Okoń K, et al. Pigmented Paget's disease of the nipple. *Pol J Pathol* 2015;1:93-97.
2. Reyes-Rodríguez M, Cazorla-Betancor M, Jiménez-Medina C, Andújar-Sánchez M, et al. Enfermedad de Paget pigmentada de la mama. *Prog Obstet Ginecol* 2019; 62 (1): 43-46. doi. 10.20960/j.pog.00166.
3. Azzopardi JG, Eusebi V. Melanocyte colonization and pigmentation of breast carcinoma. *Histopathology* 1977;1:21-30. doi. 10.1111/j.1365-2559.1977.tb01641.x.
4. Yanagishita T, Tamada Y, Tanaka M, Kasugai C, et al. Pigmented mammary Paget disease mimicking melanoma on dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: e114-e116. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.717>.
5. Vani BR, Thejaswini MU, Srinivasamurthy V, Rao MS. Pigmented Paget's disease of nipple: A diagnostic challenge on cytology. *J Cytol* 2013; 30: 68-70. doi. 10.4103/0970-9371.107521.
6. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated

- with bilateral breast carcinoma. *Breast J* 2005; 11: 355-356. doi. 10.1111/j.1075-122X.2005.21722.x.
7. Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, López-Hernández S, et al. Pigmented Paget disease of the nipple: A rare breast cancer presentation. *Int J Cancer Clin Res* 2016; 3 (6): 073.
 8. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 9-18. doi. 10.1053/ctrv.2000.0203.
 9. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG. Mammary Paget's disease: evidence of diverse origin of the disease with a subgroup of Paget's disease developing from the superficial portion of lactiferous ducts and a discontinuous pattern of tumor spread. *Pathol Int* 1999; 49: 956-961. doi. 10.1046/j.1440-1827.1999.00976.x.
 10. Casimiro L, Vilara Corell J, Zaragoza N. Enfermedad de Paget mamaria. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008; 36 (1): 3-12.
 11. Requena L, Sanguenza M, Sanguenza OP, Kutzner H. Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2002; 24 (3): 189-98. doi. 10.1097/0000372-200206000-00001.
 12. Lee J, Kim T, Kim S, Kim Y, et al. Pigmented mammary Paget disease misdiagnosed as malignant melanoma. *Ann Dermatol* 2014; 26 (6): 747. doi. 10.5021/ad.2014.26.6.747.
 13. Meyer-Gonzalez T, Alcaide-Martin A, Contreras-Steyls M, Mendiola M, et al. Pigmented mammary Paget disease mimicking cutaneous melanoma. *Int J Dermatol* 2010; 49: 59-61. doi. 10.1111/j.1365-4632.2009.04318.x.
 14. De Crignis GSN, de Abreu L, Buçard AM, Barcaui CB. Polarized dermoscopy of mammary Paget disease. *An Bras Dermatol* 2013; 88 (2): 290-2. doi. 10.1590/S0365-05962013000200023.
 15. Requena L, Sánchez Yus E, Núñez C, et al. Epidermotropically metastatic breast carcinomas: rare histopathologic variants mimicking melanoma and Paget's disease. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 385-395. doi. 10.1097/0000372-199608000-00010.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

