

DOENÇA DE PAGET EXTRAMAMÁRIA

EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE

Walquíria Quida Salles Pereira Primo¹
Guttenberg Rodrigues Pereira Primo²

1. Professora Adjunta de Ginecologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil
2. Ginecologista do Hospital Regional Asa Norte (HRAN), Brasília, DF, Brasil

Conflitos de interesse: Nada a declarar

Endereço para correspondência:

SHLS 716, Centro Clínico Sul Torre II, Sala 219, 2º andar - Asa Sul, Brasília - DF, 70390-700

E-mail: walquiriaprino@gmail.com

RESUMO

A doença de Paget extramamária (DPE) é uma condição neoplásica incomum observada principalmente em áreas com numerosas glândulas apócrinas e écrinas. Na mulher é mais comum na vulva, embora possa ocorrer em outros locais. A doença de Paget vulvar (DPV) pode ser classificada em primária, de origem cutânea e em secundária, de origem extracutânea, com significado clínico e implicações prognósticas. Clinicamente a DPV começa insidiosamente com prurido e sensação de queimação. A lesão surge como uma placa com superfície eczematosa e são eritematosas e descamativas. A patogênese e o diagnóstico da DPE são discutidos, com os diagnósticos diferenciais e as referências com métodos imunoistoquímicos. O tratamento padrão é cirúrgico, porém o tratamento mais adequado não está estabelecido. A recidiva ocorre em 30% dos casos, mesmo com o controle da margem cirúrgica adequada. A experiência com DPV é limitada e o seguimento é requerido para excluir recidivas e o desenvolvimento de um câncer associado.

Palavras chaves: doença de Paget extramamária, doença de Paget vulvar, tratamento, recidiva.

ABSTRACT

Extramammary Paget's disease (EPD) is an uncommon neoplastic condition observed mostly in areas with numerous apocrine and orocrine glands. In the woman is most commonly seen on the vulva, although it can occur in other locations. Vulvar Paget disease (VPD) can be classified into primary, of cutaneous origin and secondary, of extracutaneous origin, with significant clinical and prognostic implications. Clinically VPD begins insidiously with pruritus and burning sensation. Lesions appear as a patch with an eczematous surface and are erythematous and desquamating spots of erosion involving the right and the left labium majus and labium minus, the clitoris, the pubic and the perineal and perianal region. Pathogenesis and diagnosis of EPD is discussed, with differential diagnosis and reference to immunohistochemical methods. The standard treatment is surgical, but the most appropriate treatment has not been established. Recurrence rate is 30%, even with margin control. Experience with EPD is limited and long term follow up is required to exclude recurrence of disease and development of an associated cancer.

Keywords: extramammary Paget's disease, vulvar Paget's disease, treatment, recurrence.

INTRODUÇÃO

A doença de Paget é dividida em mamária e extramamária. A doença de Paget extramamária (DPE) é um grupo raro de neoplasias cutâneas com diferentes localizações e história natural. As lesões são usualmente encontradas em áreas com alta densidade de glândulas sudoríparas apócrinas: vulva, ânus, região perianal, escroto e axila. A localização mais frequente da DPE nas mulheres está na vulva em 65% dos casos, seguida da região perianal em 20% dos casos. Apesar disso, há uma escassez de literatura sobre a doença de Paget na vulva e a DPV corresponde a menos de 1% das neoplasias vulvares^{1,2}. Sua característica é a proliferação intraepitelial de células apócrinas, as quais são denominadas células de Paget e estão localizadas na camada basal, podendo atingir toda a espessura do epitélio^{3,4}.

A histogênese da DPV não está clara, podendo se originar de uma célula germinativa multipotente da camada basal da epiderme ou de células oriundas de um adenocarcinoma subjacente ou de metástase para a epiderme⁴.

O termo doença de Paget tem sido usado para indicar as doenças: intraepitelial, com invasão estromal, com manifestação de um adenocarcinoma cutâneo primário subjacente da vulva e com envolvimento da pele vulvar por uma neoplasia interna não-cutânea¹.

Em apenas 20% dos casos há um adenocarcinoma associado, que surge da própria doença de Paget, da glândula de Bartholin ou da glândula sudorípara. Em cerca de 30% das vezes existe um adenocarcinoma extravulvar, incluindo útero, trato renal, trato gastrointestinal e mama. A doença é considerada invasiva quando acomete a derme e a gordura subcutânea^{5,6}.

CLASSIFICAÇÃO

Wilkinson et al. propõem uma classificação para a DPV em primária e secundária, baseada na origem etiológica heterogênea das células de Paget identificadas dentro da pele vulvar. A primária é definida como o adenocarcinoma originado dentro do epitélio, ou seja, cutânea. A doença de Paget cutânea primária é geralmente considerada como originada de uma célula multipotente intraepitelial mostrando diferenciação apócrina, enfim as células de Paget são células apócrinas, grandes ou ovais e com vários vacúolos citoplasmáticos. O núcleo é atípico, de forma oval ou arredondado, grande, vesiculoso, pálido e com nucléolo proeminente. Na doença de Paget secundária, o envolvimento da pele vulvar ocorre por uma neoplasia não-cutânea, por metástases ou por extensão direta. O adenocarcinoma retal e anal é a neoplasia que mais frequentemente leva a doença de Paget vulvar secundária, em seguida vem o carcinoma urotelial, oriundo do urotélio da bexiga ou da uretra⁷.

DIAGNÓSTICO

A doença de Paget da vulva e da região perianal é uma condição rara. Nenhum dado na história familiar, social e no meio ambiente da paciente, sugere uma etiologia ou uma predisposição para o desenvolvimento da DPV¹.

Os sintomas não são específicos. A paciente refere prurido de longa data em 50% dos casos. É mais comum nas mulheres brancas, após a menopausa, na sétima década de vida e de origem europeia⁵. Clinicamente as lesões são eczematóides, eritematosas, descamativas, com presença de estrias brancas (epitélio hiperqueratinizada) e com as bordas pouco definidas. Embora a maioria das lesões apareçam como uma única lesão, múltiplas lesões simultâneas em diferentes locais podem ocorrer^{6,8}. (Figura 1 e 2).



FIGURA 1. Paciente de 72 anos de idade. Prurido vulvar por 10 anos, que se acentuou nos últimos dois anos. Resultado histopatológico: doença de Paget primária da vulva com áreas focais de invasão inicial do estroma. Fonte: Arquivo pessoal. Relato publicado pelos autores²¹



FIGURA 2. Paciente de 59 anos de idade. A análise imunoistoquímica revelou que a lesão era secundária ao carcinoma de células uroteliais de alto grau. A paciente tinha histórico de carcinoma urotelial papilar superficial de baixo grau da bexiga, que apareceu dois anos antes do início dos sintomas vulvares.

Fonte: Arquivo pessoal. Relato de caso publicado pelos autores¹⁰

Inicialmente as lesões vulvares podem ser desconsideradas pelas pacientes ou ocasionam dificuldades de diagnóstico pelos clínicos, levando a atrasos no tratamento de até muitos anos, em média dois anos. Além de serem confundidas com candidíase, eczema, psoríase, líquen escleroso, dermatite de contato, melanoma, carcinoma escamoso dentre outras doenças dermatológicas ou neoplásicas⁹. Outro aspecto importante, a DPV não melhora com antifúngicos ou com anti-inflamatórios tópicos. Consequentemente, existe indicação de realização de biópsia de qualquer lesão suspeita de dermatose crônica da região anogenital que não se resolve com a terapia, a fim de descartar esta e outras neoplasias.

Uma etapa relevante na avaliação da paciente com DPV é a palpação cuidadosa da lesão vulvar. A presença de massa subjacente, nodularidade ou fibrose podem ser indicativas de um adenocarcinoma subjacente associado e justifica a realização de uma biópsia profunda⁵. (Figura 3).



FIGURA 3. Paciente 78 anos de idade. Presença de lesão eritematosa, principalmente no grande lábio à direita. À esquerda observava-se além do eritema, tumorações de 1 cm e 2 cm. Resultado histopatológico: doença de Paget vulvar e carcinoma epidermóide de vulva. Fonte: Arquivo pessoal.

As formas histológicas reconhecidas da DPV são: intraepitelial: a membrana basal está intacta e as células de Paget confinadas no epitélio; minimamente invasiva: as células de Paget rompem a membrana basal e atingem até um mm de profundidade; invasiva: as células de Paget invadem além de um mm de profundidade e a doença de Paget com adenocarcinoma subjacente ⁴. (Figura 4).

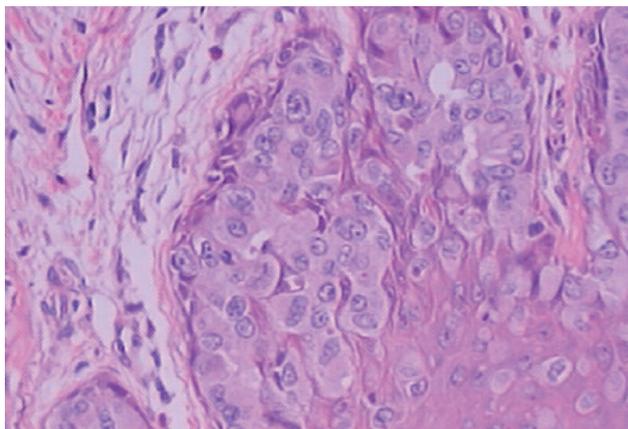


FIGURA 4. Fotomicrografia mostrando o aspecto histológico das células de Paget. São células apócrinas, grandes ou ovais e com vários vacúolos citoplasmáticos. O núcleo é atípico, de forma oval ou arredondado, grande, vesiculoso, pálido e com nucléolo proeminente. (100x) HE. Serviço de Patologia do Hospital de Base de Brasília. Foto cedida pela Dra. Dunya Bachour Basílio.

A aparência clínica da DPV primária e secundária é similar, podendo ser indistinguível pelo exame anatomopatológico convencional, contudo a diferenciação imunohistoquímica deve ser estudada ^{7,10}. (Figura 1 e 2).

Algumas alterações genéticas foram observadas como instabilidade microssatélites e mutações germinativas de genes de reparo, em 1/3 dos casos. Concernente as características imunohistoquímicas na DPV primária encontra-se imunorreatividade para o antígeno carcinoembrionário (CEA) e para o antígeno de membrana epitelial (EMA). E, na DPV secundária pode-se identificar imunorreatividade para uroplaquina III, quando proveniente do urotélio uretral ou vesical e reação negativa para o CEA ⁵.

TRATAMENTO

O tratamento padrão da doença de Paget sem adenocarcinoma subjacente é a exérese da lesão com margem de segurança. Na presença de adenocarcinoma o tratamento é o mesmo que se realiza no carcinoma escamoso invasivo de vulva ^{3,4,5}. Cerca de um terço das pacientes apresentam recorrência, mesmo após a realização de cirurgias radicais e o tratamento mais adequado não está estabelecido, em vista da sua raridade ^{4,11,12}. Uma revisão sistemática de 529 casos de DPV tratadas cirurgicamente relataram uma taxa de recorrência de 58% (IC 95%: 54,0-62,4) ¹¹.

Enfim, as margens livres de lesão da DPV são frequentemente equivocadas, porque as células de Paget podem espalhar ao longo da camada basal de uma pele aparentemente normal e com focos multicêntricos, podendo atingir região perianal, genitocrural e inguinal. Foram propostas várias técnicas para o controle das margens cirúrgicas e tentar reduzir a recorrência local, incluindo biópsias múltiplas, fluoresceína intravenosa no intra-operatório com mapeamento posterior com luz ultravioleta e biópsia de congelação. Contudo, todas essas técnicas apresentam limitações. Os resultados falso-negativos da biópsia de congelação e da observação visual ocorrem em cerca de 35% das vezes ¹.

Outros estudos apontam que a recorrência pode ocorrer em um terço dos casos independente das margens cirúrgicas, como também em enxertos de pele retirados de outra parte do corpo 13 e em até 15 anos após o tratamento, resultante da retrodisseminação de células de Paget, através dos vasos linfáticos de um sítio metastático oculto prévio ¹⁴. A lesão que se manifesta na recorrência é quase sempre in situ. Quando acomete a região perianal tem uma taxa de recorrência de até 61% dos casos em cinco anos ¹³.

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é uma técnica frequentemente usada que fornece visualização total da margem para o tratamento de neoplasias da pele ^{15,16}. Se faz controle das margens por estudo microscópico por congelação. A sobrevida em 5 anos foi 79% para o grupo submetido a CMM comparado a 68% para o grupo submetido a exérese ampla da lesão, mas não foi estatisticamente significativo ¹⁷.

Nos casos de doença de Paget invasiva metástase pode ocorrer para linfonodos e 1/3 das situações com linfonodos comprometidos desenvolvem metástases a distância ¹⁵.

Além do manejo cirúrgico, o arsenal terapêutico para a EMPD inclui medicamentos tópicos, radioterapia e quimioterapia. Medicamentos tópicos são indicados apenas para DPE não invasiva e alcançam uma resposta completa em até 62,5% ¹⁸.

O tratamento medicamentoso com imiquimode pode ser uma opção eficaz de tratamento possível para a DPV, especialmente para mulheres que apresentaram recorrência após várias ressecções cirúrgicas ou que estão sem condições cirúrgicas. O imiquimode emergiu como uma droga promissora. Duas ações são reconhecidas a imunomoduladora e a pró-apoptótica, o medicamento se liga aos receptores toll-like (TLR-7/8) das células dendríticas e a células de Langerhans, o que resulta na liberação de citocinas que induz a apoptose de células epiteliais transformadas ^{19,20}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Paget extramamária é uma condição rara, não regride espontaneamente e tem caráter progressivo. A mediana de sobrevida global para DPE não-invasiva foi de 16,3 anos comparado com 10,4 anos para pacientes com DPE invasiva. Ressaltando que em 24% dos casos, os pacientes, DPE têm um adenocarcinoma associado o que piora o prognóstico com taxas de mortalidade de até 46% ¹⁵. A maioria dos casos pode ser passível de tratamento cirúrgico e o estado de margem negativa não reduz a chance de recorrência e, consequentemente, as pacientes devem ser seguidas por toda a vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Preti M, Micheletti L, Massobrio M, Ansai S, Wilkinson EJ. Vulvar Paget Disease: One Century After First Report. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2003; 7(2): 122-135.
2. Fanning J, Lambert HCL, 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; 180:24-7.
3. Hoskins WJ, et al. *Principles Practice of Gynecology Oncology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 787-788.
4. Tinari A, Pace S, Fambrini M, Eleuteri SD, Frega A. Vulvar Paget's disease: review of the literature, considerations about histogenetic hypothesis and surgical approaches. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(6):551-2.
5. DiSaia PPJ, Creasman WTT, Mannel RS, McMeekin DS, Mutch DG. *Clinical gynecology*. 9ª ed. Missouri: Mosby; 2018. p. 209-211.
6. Leibowitch M, Richard S, Niel S, Barton S, Marwood R. *Um Atlas das doenças da vulva*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 1998. p. 154-155.
7. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: A report of three cases and proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002; 33(5):549-54.
8. Asel M, LeBoeuf NR. Extramammary Paget's Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Feb;33(1):73-85. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.003.
9. Cosgarea I, Zaremba A, Hillen U. Extramammary Paget's Disease. *Hautarzt*. 2019 Sep;70(9):670-676.
10. Pereira Primo WQS, Pereira Primo GR, Basílio DB, Machado KK, Carvalho JP, Carvalho FM. Vulvar Paget Disease Secondary to High-Grade Urothelial Carcinoma With Underlying Massive Vascular Embolization and Cervical Involvement: Case Report of Unusual Presentation. 2019 Nov 7;14(1):125.
11. Edey KA, Allan E, Murdoch JN, Cooper S, Bryant A. Interventions for the Treatment of Paget's Disease of the Vulva. *Cochrane Database Syst Ver*. 2013 Oct, 26(10).
12. Ito T, Kaku-Ito Y, Furue M. The diagnosis and management of extramammary Paget's disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Jun;18(6):543-553.
13. Mehta NJ, Torno R, Sorra T. Extramammary Paget's disease. *South Med J* 2000; 93(7):713-715.
14. DiSaia PJ, Dorion GE, Cappuccini F, Carpenter PM. A report of two cases of recurrent Paget's disease of the vulva in a split-thickness graft and its possible pathogenesis labeled 'retrodissemination'. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 109-12.
15. Wollina U, Goldman A, Bieneck A, Abdel-Naser MB, Petersen S. Surgical Treatment for Extramammary Paget's Disease. *Curr Treat Options Oncol*. 2018 May 3;19(6):27.
16. Gutiérrez-Pascual M, Fuente EG, Vicente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F. Extramammary Paget Disease: Report of 2 Cases Treated by Mohs Micrographic Surgery. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Apr;100(3):239-40.
17. Kim SJ, Thompson AK, Zubair AS, Otley CC, Arpey CJ, Baum CL, et al. Surgical treatment and outcomes of patients with extramammary Paget disease: a cohort study. *Dermatol Surg*. 2017;43:708-14.
18. Sawada M, Kato J, Yamashita T, Yoneta A, Hida T, Horimoto K, et al. Imiquimod 5% cream as a therapeutic option for extramammary Paget's disease. *J Dermatol*. 2018;45:216-9.
19. Machida H, Moeini A, Roman LD, Matsuo K. Effects of Imiquimod on Vulvar Paget's Disease: A Systematic Review of Literature. 2015 Oct;139(1):165-71.
20. Fehres CM, Bruijns SCM, van Beelen AJ, 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: 2415-2424.
21. Pereira Primo WQS, Trindade ES, Polcheira PA, Basílio DB, Rocha ZN, Rocha Júnior JL, Pereira Primo GR. Doença de Paget Invasiva da Vulva e Região Perianal: Relato de Caso. *RBGO*. 26 (4): 329-335, 2004.