

Respuesta al caso clínico del número anterior

Jorge E. Rodríguez, MD*, Jorge E. Padrón, MD†

Paciente conocido por presentar prurito anal en estudio diagnóstico. Como parte del mismo, después del tratamiento sintomático y atacando las causas generadoras de sus síntomas, se realizó biopsia de la superficie peri anal afectada. Los resultados de los estudios histológicos mostraron lo siguiente:

Los hallazgos inicialmente son compatibles con Enfermedad de Paget Extramamaria.

Este tipo de lesiones neoplásicas hace parte del grupo de neoplasias peri anales. Las neoplasias del ano y del canal anal son cerca del 1.5% de todos los tumores malignos gastrointestinales en los Estados Unidos (1). Las lesiones malignas encontradas en el margen anal son la Enfermedad de Bowen y la Enfermedad de Paget Extramamaria son consideradas, en algunos casos, como enfermedades premalignas (2) por su crecimiento lento y poco invasivo. Sin embargo, la probabilidad de neoplasias colónicas está entre el 30% y 86% (2,3,4), y su comporta-

miento no es tan “benigno” como los estudios previos (3).

Por definición, la Enfermedad de Paget es un adenocarcinoma intraepitelial, nombrada así gracias a su descubridor, Sir James Paget, quien describió cerca de 15 pacientes con lesiones mamarias de este tipo. Los reportes más antiguos son de 1893 y sólo se han descrito cerca de 200 casos hasta las dos últimas décadas (1,2,4). En contraste con la enfermedad de la glándula mamaria (pezón predominantemente), donde esta neoplasia está asociada con cáncer de seno, en el periano puede estar o no relacionada con adenocarcinoma invasivo (1). Se puede considerar entonces que puede ser primaria (*in situ* o con un componente invasivo, sin olvidar que puede concordar con lesiones malignas subyacentes) o

* Instructor del Servicio de Colon y Recto, Universidad del Rosario. chipio00@yahoo.com

† Jefe del Servicio de Colon y Recto, Universidad del Rosario.

como invasión "pagetoide" de un tumor establecido (adenocarcinoma).

La mayoría de los pacientes está en un promedio de la sexta década de vida (37-90 años), y con predominio del sexo femenino: cerca del 60% de los casos (2). La principal queja por la cual consultan tales pacientes, como en este caso, es el prurito resistente a los tratamientos múltiples en más del 50% de los casos descritos. En un estudio de casos de más de 11 pacientes, Beck y Fazio encontraron que más del 50% fueron asintomáticos por cerca de 21 meses (6); posteriormente, presentaron quejas inespecíficas de sensación de quemadura y prurito asociado con sangrado.

El origen de estas células intraepiteliales todavía se discute. Jensen considera células multipotenciales primitivas. Otros consideran como de origen glandular de lesiones en vecindad por las tinciones utilizadas positivas para citoqueratinas y ACE (2-8). Se ha visto en casos de enfermedad de Paget vulvar en el 5% de origen en cáncer de otra región adyacente como la vejiga o la uretra. De la misma forma, en el Paget perianal se ha reportado mayor frecuencia de lesiones adyacentes como origen principal, en comparación con lesiones extramamarias en otras localizaciones, como la vulva (6,9). Esto se encontró en 33 pacientes revisados en el hospital de Massachussets y la Universidad de Harvard, donde sólo el 24% se

ubicaban exclusivamente como perianales. Sin embargo, la mayor cantidad de estos 33 casos eran encontrados en la región vulvar (76%), con o sin compromiso perianal, lo cual demuestra la dificultad en el diagnóstico temprano (10).

Los hallazgos histológicos son característicos, pero comprenden dos tipos de células, principalmente: Tipo A, que son células grandes de nucleolo prominente, núcleo con abundantes vesículas y abundante citoplasma; y Tipo B, denominadas "en anillo de sello", con el núcleo excéntrico por desplazamiento, debido a su gran cantidad de vesículas con mucina (9).

Las células de Paget tiñen muy bien con ácido periódico de Shiff (PAS +), a diferencia de la Enfermedad de Bowen, por el gran contenido de mucina (2,8). Se han estudiado diferentes medios para asegurar el diagnóstico histológico con tinciones especiales y la expresión de la glicoproteína de la enfermedad quística (GCDFP). En el Paget, las tinciones inmunohistoquímicas para queratinas de bajo peso molecular son predominantes, al contrario de la Enfermedad de Bowen, que tiñe para queratinas de alto peso molecular (4). En la Clínica Cleveland, de Ohio, se analizaron 11 casos estudiados para citoqueratinas CK20/CK7 y la glicoproteína 15 (GCDFP15), a raíz de los cuales se encontró útil la presencia de marcadores positivos para GCDFP 15 en Enfermedad de Paget perianal, a diferencia de otras

ubicaciones. Se distinguen, entonces, dos tipos de tumores: aquellos con CK 20 + y GCDFP 15 (-), que indican una mayor diferenciación endodérmica, con células de tipo gastrointestinal y más en anillo de sello, asociadas a cáncer de recto metacrónico o sincrónico. La otra forma es GCDFP 15 +, CK 20 +, en menor intensidad y con pérdida de la apariencia gastrointestinal, más cutáneo y no relacionada con adenocarcinoma subyacente. Se concluyó que el CK7 no tiene la suficiente especificidad para tener valor en este trabajo (9).

Otras tinciones adicionales con la proteína S 100, ACE ayudan a distinguir el Paget del melanoma perianal (1).

A partir de estos hallazgos, se propuso una clasificación para el Paget perianal:

- I Células de Paget perianal sin carcinoma primario perianal o anexo
- IIA Paget cutáneo con cáncer de anexos (vulva)
- IIB Paget cutáneo con cáncer anorrectal
- III Enf de Paget con cáncer asociado + compromiso ganglionar
- IV Enf de Paget con metástasis (8)

Clínicamente, como se observó en los hallazgos de este paciente, se pueden observar lesiones eritematosas, eczematosas de crecimiento lento, con un halo enrojecido y demarcado en forma frecuente. Infrecuentemente, se encuentran placas enrojecidas que se asemejan a la Enfermedad de Bowen (1). Dentro de los diagnósticos diferenciales están comenzando, por supuesto, la Enfermedad de Bowen, melanoma, carcinoma escamocelular, hidradenitis supurativa, eritrasma, infección por candida y Enfermedad de Crohn perianal.

El diagnóstico inicial se debe realizar con biopsias de piel (*punch biopsy*) de espesor total, del margen y del centro. Las primeras de ellas, para comparar la piel normal con la comprometida por la enfermedad.

El porcentaje de progresión a lesiones invasivas es cerca del 40% comparadas con la Enfermedad de Bowen, que únicamente llega al 6%. El paso siguiente es siempre descartar lesiones subyacentes, como adenocarcinoma del recto o del canal anal, con rectosigmoidoscopia rígida o flexible.

REFERENCIAS

1. Hicks TC, Stamos MJ: Pruritis Ani: Diagnosis and treatment. In: Fundamentals of Anorectal Surgery. Beck DE, Weaner SD, Eds. WB Saunders. 2nd edition; 1998. p. 198-208.
2. Mazier WP, Levien DH, Luchtefeld MA, Senagore AJ. Surgery of the colon, rectum and anus. WB Saunders Co. Philadelphia. 1995.
3. Bryson YJ., Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD, et al. Treatment of first

- episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med.* 1983; 308(16): 916-21.
4. Mackeigan J. Management of pruritus ani: colorectal diseases. *Cleveland Clinic Florida Symposium*; 1997.
 5. Farouk G, Duthie GS, Pryde A, Bartolo DC. Abnormal transient internal sphincter relaxation in idiopathic pruritus ani: physiological evidence from ambulatory monitoring. *Brj Surg.* 1994; 8(4): 603-6.
 6. Friend WG. The cause and treatment of idiopathic pruritus ani. *Dis Colon Rectum.* 1977; 20(1):40-2.
 7. Dasan S, Neill SM, Donaldson DR, Scott HJ. Treatment of persistent pruritus ani in a combined colorectal and dermatological clinic. *Br J Sur.* 1999; 86(10):1337-40.
 8. Daniel GL, Longo WE, Vernava A 3rd. Pruritus Ani: causes and concerns. *Dis Colon Rectum* 1994;37(7):670-4.
 9. Mazier WP. Hemorrhoids, fissures, and pruritus ani. *Sur Clin North Am* 1994;74(6):1277-92.