



Doença de Paget vulvar: um relato de caso

Paget disease vulvar: a case report

Enfermedad de Paget vulvar: informe de un caso

Bárbara de Campos Queiroz¹, Ana Emirene Montes¹, Caroline Martins¹, Caroline Domingos Pierazzo¹, Christiâni Bisinotto².

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de doença de Paget vulvar, seu diagnóstico, conduta e seguimento.

Detalhamento do caso: Relata um caso de uma paciente de 76 anos, hipertensa e diabética, que buscou a rede primária de saúde com queixa de prurido e lesão eritematosa e descamativa em região vulvar e perianal há 3 anos, foi tratada inicialmente como líquen escleroso, sem melhora. Realizou, então, biópsia da lesão com laudo de anatomopatológico como neoplasia maligna intraepidérmica in situ. Foi encaminhada ao serviço de referência onde realizou vulvectomia parcial inferior e, após resultado de anatomopatológico e imuno-histoquímica de peça cirúrgica, recebeu diagnóstico de doença de Paget vulvar. Mantém acompanhamento semestral. **Considerações finais:** Os profissionais da área da saúde devem estar atentos a sinais e sintomas sugestivos de doença de Paget vulvar, visto que, na maioria dos casos, ocorre demora para realizar o diagnóstico e instituir o tratamento adequado. Nesse contexto, o diagnóstico precoce é de extrema relevância, uma vez que precipita o tratamento e pode evitar a progressão e disseminação da doença e suas complicações.

Palavras-chave: Paget, Doença de Paget, Doença de Paget extramamária, Doença de Paget vulvar.

ABSTRACT

Objective: To report a case of vulvar Paget disease, its diagnosis, management and follow-up. **Case**

detail: It reports a case of a 76-year-old patient, hypertensive and diabetic, who sought the primary health care network complaining of pruritus and an erythematous and scaly lesion in the vulvar and perianal region for 3 years, was initially treated for lichen sclerosus, no better. She then performed a biopsy of the lesion with an anatomopathological report as an intraepidermal malignant neoplasm in situ. She was referred to the reference service where she underwent a partial lower vulvectomy and, after anatomopathological and immunohistochemical results of the surgical specimen, was diagnosed with vulvar Paget disease. Maintains semiannual follow-up. **Final considerations:** Health professionals should be alert to signs and symptoms suggestive of vulvar Paget's disease, since, in most cases, there is a delay in making the diagnosis and initiating the appropriate treatment. In this context, early diagnosis is extremely important, as it precipitates treatment and can prevent the progression and dissemination of the disease and its complications.

Keywords: Paget, Paget disease, extramammary Paget disease, vulvar Paget disease.

¹ Fundação Santa Casa de Misericórdia de Franca, Franca - SP.

² Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), Ribeirão Preto - SP.

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de enfermedad de Paget vulvar, su diagnóstico, manejo y seguimiento. **Detalle del caso:** Se presenta el caso de una paciente de 76 años, hipertensa y diabética, que acude a la red de atención primaria de salud por presentar prurito y lesión eritematodescamativa en región vulvar y perianal desde hace 3 años, fue tratada inicialmente por liquen escleroso, sin mejoría. Posteriormente se realizó biopsia de la lesión, con informe anatomopatológico como neoplasia maligna intraepidérmica in situ. Fue remitida al servicio de referencia donde se le realizó una vulvectomía inferior parcial y, tras los resultados anatomopatológicos e inmunohistoquímicos de la pieza quirúrgica, se diagnosticó enfermedad de Paget vulvar. Mantiene seguimiento semestral. **Consideraciones finales:** Los profesionales de la salud deben estar atentos a los signos y síntomas sugestivos de enfermedad de Paget vulvar, ya que, en la mayoría de los casos, se produce un retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento adecuado. En este contexto, el diagnóstico precoz es de suma importancia, ya que precipita el tratamiento y puede prevenir la progresión y diseminación de la enfermedad y sus complicaciones.

Palabras clave: Paget, enfermedad de Paget, enfermedad de Paget extramamaria, enfermedad de Paget vulvar.

INTRODUÇÃO

A doença de Paget extramamária (DPEM) é uma rara malignidade intraepitelial que afeta as glândulas apócrinas que ocorre mais comumente na vulva e na região perianal. Esses pacientes possuem maior risco de desenvolver carcinoma invasivo do canal anal. De acordo com uma revisão da literatura de 2010, a DPEM perianal representa 20% de todas as DPEMs e 6,5% de todos os casos de doença de Paget (MINICOZZI A, et al., 2010). Dentro os sintomas mais frequentes estão irritação, coceira, queimação e dor vulvar. Entretanto, eventualmente, a doença de paget extramamária vulvar pode ser assintomática (BORGHI C, et al., 2018).

A base do tratamento DPEM é a excisão local ampla com margens laterais estendendo-se de 2 a 3 cm além da área clinicamente afetada (MINICOZZI A, et al., 2010). No entanto, a doença ocorre de forma multicêntrica e possui margens histológicas irregulares que muitas vezes se estendem além dos limites visíveis da lesão. Portanto, as taxas de recorrência após a excisão ficam por volta de 33% a 60%, dificultando o manejo cirúrgico.

Embora a excisão local ampla continue sendo o tratamento de escolha, a técnica de cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) ganhou popularidade desde o seu desenvolvimento no final de 1990 devido à sua menor taxa de recorrência, bem como a biópsia por congelamento intra-operatório, ambos utilizados para avaliar as margens de ressecção. No entanto, esses métodos são complicados e demorados porque requerem múltiplas biópsias durante a operação (HENDI A, et al., 2004).

No caso de DPEM perianal e vulvar, as células de Paget frequentemente se espalham para a mucosa do canal anal, dificultando o tratamento. Como a função anorretal pode facilmente ser prejudicada no pós-operatório, é de grande importância identificar adequadamente as margens de ressecção dentro do canal anal durante o tratamento de DPEM perianal e vulvar (KAZAMA NY, et al., 2016). Para o diagnóstico da doença de Paget, faz-se necessário o anatomopatológico, sobretudo com a realização de imunohistoquímica (HRISTU R, et al., 2022).

O objetivo do presente relato foi retratar um caso de uma paciente idosa com doença de Paget vulvar, sua investigação, tratamento e seguimento clínico num hospital de referência em um município do interior de São Paulo.

O presente estudo recebeu aprovação para realização através parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa deste mesmo hospital com registro do número do Parecer 5.928.139 e do CAAE 67007123.1.0000.5438, estando dispensado da avaliação do CONEP.

DETALHAMENTO DO CASO

O seguinte relato foi autorizado pela paciente mediante termo de consentimento livre esclarecido, disponível em caso de necessidade de comprovação ética. Paciente do sexo feminino, 76 anos, procedente de um município do interior de São Paulo, hipertensa e diabética, com antecedentes ginecológicos e obstétricos de cinco partos vaginais, um aborto e menopausa aos 50 anos.

Negava etilismo e tabagismo. Procurou serviço de saúde da rede primária devido prurido vulvar que se iniciou há 3 anos. Foi optado inicialmente por tratamento para líquen escleroso, devido perfil epidemiológico e quadro clínico de prurido e lesão com aspecto brancacento e descamativo, porém sem realização de biópsia confirmatória, sendo tal tratamento sem sucesso.

Evoluiu com dor local, piora do prurido e aumento da lesão, sendo então realizada biópsia em agosto de 2020 com diagnóstico de neoplasia maligna intraepidérmica in situ ulcerada. Optado por encaminhamento ao hospital de referência em ginecologia oncológica da região.

Ao exame físico da admissão observou-se placa mal delimitada, eritematosa, descamativa em região vulvar e perianal bilateral (**Figura 1**). Ao exame especular exibia colo atrófico, plano e sem lesões aparentes. Tanto o toque vaginal quanto o toque retal sem nodulações, regiões endurecidas ou abaulamentos. Ausência de linfonodos palpáveis na região inguinal.

Figura 1 - Lesão visualizada no pré-operatório.



Fonte: Queiroz BC, et al., 2023.

Em março de 2021 a paciente foi, então, submetida a vulvectomia parcial inferior, procedimento realizado sem intercorrências e material com dimensões 7 cm x 5 cm enviado à análise histopatológica. No curso do 6º dia pós-operatório, apresentou relato de deiscência de ferida operatória com saída de secreção purulenta, procurou atendimento no pronto-socorro onde foi prescrito antibioticoterapia. Em consulta pós-operatória, no 11º dia pós-cirúrgico foi observado apenas pequena deiscência à direita com área de fibrina, sem sinais flogísticos. Sem outras alterações ao exame físico. Evoluindo com boa cicatrização após.

O laudo histopatológico apresentou doença de Paget vulvar, extensa, ocupando toda a superfície epitelial da amostra com margens lateral esquerda, superior direita e inferior direita exíguas (<0,5mm) e demais áreas (superior esquerda, lateral direita, medial direita e esquerda e inferior esquerda) comprometidas com margem profunda livre. Imuno-histoquímica: CK7, MUC5AC e GCDFP-15 positivos e proteínas S100, Melan A, CK5, CK6 e marcador P63 negativos. Logo, pela morfologia e imuno-histoquímica foi possível confirmar o diagnóstico de doença de Paget vulvar.

Durante consulta de seguimento em outubro de 2022, paciente estava com bom estado geral, com queixa apenas de ardência perianal leve, contudo exame físico sem alterações (**Figura 2**). Ela mantém seguimento semestral, sem neoplasia residual até o momento.

Figura 2 - Inspeção com cerca de 18 meses de pós-operatório.



Fonte: Queiroz BC, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A doença de Paget pode surgir na mama (mamária) ou em outros locais (extramamária - DPEM). A DPEM é frequentemente limitada à epiderme e à mucosa, sem invasão. Raramente é relatado DPEM invasiva, infiltrando a derme e, em alguns casos, até mesmo com metástase linfonodal local ou à distância. Fatores como invasão dérmica, envolvimento de linfonodos regionais e metástases à distância são indicadores de mau prognóstico e intimamente relacionados ao manejo da doença (LI ZG e QIN XJ, 2015).

Dentre os locais da DPEM em mulheres, a pele anogenital é um local de possível acometimento, chamada de doença de Paget vulvar (DPV). A DPV é uma condição patológica rara, representando de 1% a 2% de todos os tumores da área genital feminina (BORGHI C, et al., 2018; DELPORT ES, 2013). A incidência estimada na Europa é de cerca de 0,7 casos por 100.000 mulheres (VAN DER LINDEN M, et al., 2016). Acredita-se que ela se origina de estruturas anexiais, como glândulas apócrinas, células-tronco multipotentes na camada basal da epiderme ou células-tronco do folículo piloso (MOTA F, et al., 2017; NITECKI R, 2018).

Clinicamente, as lesões de DPEM são insidiosas e bastante inespecíficas, apresentando-se como placas ou máculas eritematosas ou leucoplásicas multifocais, com hiperpigmentação ou hipopigmentação (CHENEY M, et al., 2017). Além disso, crostas, descamação, ulceração e sangramento também podem ser observados. Eventualmente, é possível observar nódulos endurecidos, massas palpáveis ou linfadenopatia, essas características levantam a suspeita de doença invasiva. A maioria dos pacientes apresenta prurido. Entretanto, queimação, sensibilidade e edema também podem ocorrer. Ainda assim, cerca de 10% dos pacientes com DPEM são assintomáticos (LAM C e FUNARO D, 2010).

O quadro clínico relatado condiz com a literatura, tanto em apresentação quanto em evolução, quando trata-se de uma paciente com doença de paget vulvar (DPV), visto que a paciente do caso apresentava como quadro clínico prurido importante e lesão hipocrômica, evoluindo com placa eritematosa, descamativa em região vulvar e perineal bilateral.

O tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico correto de DPV pode durar vários meses (WOLLINA U, et al., 2018; MOTA F, et al., 2017). Há grande variação de tempo dos primeiros sintomas até o diagnóstico, podendo durar de 1 a 6 anos ou até mais conforme descrito em alguns serviços (LOIACONO

RMR, et al., 2019). Tal aspecto corrobora com o caso aqui relatado, uma vez que o intervalo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico da DPV foi de 3 e 4 anos. Vale salientar, que a demora para tal diagnóstico ocorre pelo fator confusional dos diagnósticos diferenciais e realização de tentativa de tratamento para os mesmos.

Acerca do diagnóstico, a imuno-histoquímica é indispensável. As células de Paget expressam Citoqueratina 7 (CK7), antígeno carcinoembrionário (CEA), proteína 15 do fluido da doença cística bruta (GCDFP-15), receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), antígeno de carboidrato 125 (CA 125) e receptores androgênicos, mas não expressam marcadores de diferenciação de células escamosas, como p63 e p40, e marcadores de melanócitos, como as proteínas Melan-A, Human Melanoma Black-45 (HMB-45) ou S100. A citoqueratina 7 (CK7), um marcador sensível, porém não específico para DPEM. E quando este marcador se encontra negativo, há associação com malignidade em órgãos internos. A superexpressão da proteína p53 no componente intraepidérmico está associada à invasão e pior prognóstico (HRISTU R, et al., 2022; VAN DER LINDEN M, et al., 2016; FERNANDEZ-FLORES A, 2008).

Partindo dessa ótica, os marcadores do presente caso foram CK7, GCDFP-15 positivos e proteína S100, Melan-A e p63 negativos corroborando com a literatura em relação aos marcadores da doença de Paget. Ademais, a imuno-histoquímica também apresentou MUC5AC positivo que possui correlação com a DPEM (FERNANDEZ-FLORES A, et al., 2018), ratificando, ainda mais, o diagnóstico de DPV.

No diagnóstico diferencial, deve-se considerar psoríase, eczema vulvar e vulvite de Zoon, sendo o prurido e a dor as queixas mais comuns. O diagnóstico da psoríase e eczema vulvar geralmente é clínico e o do líquen escleroso, vulvite de Zoon e líquen plano essencialmente histológico. (TAVARES T, et al., 2011). O diagnóstico diferencial da DPV com melanoma pagetóide ocorre através da análise da proteína S-100 e Melan-A como marcadores melanocíticos, ambos negativos, indicando que as células de Paget mostram diferenciação glandular (MELO BLA, et al., 2013). O CK20, a proteína Homeobox CDX-2 e a positividade para mucina 2 (com CK7 negativo) podem indicar um adenocarcinoma anorretal subjacente (HRISTU R, et al., 2022; VAN DER LINDEN M, et al., 2016; FERNANDEZ-FLORES A, 2008).

No que tange o tratamento, a cirurgia tem sido a base do tratamento para DPEM vulvar. A cirurgia, particularmente a excisão local ampla, tem sido a primeira escolha para o tratamento da DPEM. Dadas as altas taxas de recorrência relatadas, muitos pacientes passam por vários procedimentos, incluindo ressecções radicais na tentativa de erradicar a DPV. Apesar da cirurgia agressiva, as séries publicadas relatam que 40% a 75% dos pacientes apresentam margens microscópicamente comprometidas (CAI Y, et al., 2013; BLACK D, et al., 2007). Em concordância com séries de casos publicados, o caso relatado aqui apresentou margens positivas (VAN DER LINDEN M, et al., 2016; CAI Y, et al., 2013; BLACK D, et al., 2007).

A profundidade da dissecação não parece ser um problema, no entanto, a obtenção de margens laterais negativas confiáveis continua sendo um desafio (NITECKI R, et al., 2018). Semelhante à paciente em questão que apresentou margem profunda livre e algumas margens laterais comprometidas. No entanto, as margens positivas e a extensão da cirurgia não demonstraram necessariamente estar associadas à recorrência em algumas séries de casos na literatura (PARKER LP, et al., 2000; CAI Y, et al., 2013; BLACK D, et al., 2007).

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é uma alternativa à excisão ampla que permite melhor avaliação das margens cirúrgicas. Uma revisão de literatura de 2019 evidenciou uma superioridade da CMM em relação ao comprometimento das margens e recorrência da DPEM (SIMONDS RM, et al., 2019). Apesar de a recorrência ainda ser um problema, a CMM parece ser a forma superior de tratamento cirúrgico para DPEM. Na impossibilidade de realização da CMM, em uma série de casos, os autores sugerem que com margens de 5 cm é possível obter margens livres em 97% dos casos, em contrapartida margens de 2 cm apenas 59% (HENDI A, et al., 2004).

É fundamental o diagnóstico precoce, através de conhecimento prévio sobre o quadro dermatológico e diagnósticos diferenciais. Essa precocidade no diagnóstico é de extrema relevância, uma vez que precipita o tratamento e pode evitar a progressão e disseminação da doença e suas complicações. A doença de

Paget não regride espontaneamente, sendo necessária intervenção terapêutica, e tem caráter progressivo. O tratamento de escolha para lesões localizadas consiste na excisão da lesão com margem de segurança. Nos casos com contraindicação à cirurgia, pode-se utilizar terapias coadjuvantes tais como radioterapia, quimioterapia, ou terapêutica fotodinâmica. A DPE associa-se a um alto risco de recidiva e associação a neoplasias não contíguas, portanto necessita de seguimento de longo prazo com rastreamento periódico. Devido à raridade do caso, são necessários mais estudos para esclarecimento sobre a melhor terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. BLACK D, et al. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(3): 547-550.
2. BORGHI C, et al. Invasive Paget disease of the vulva. *Int J Gynecol Cancer*, 2018; 28: 176–182.
3. CAI Y, et al. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol*, 2013; 129(2): 412-416.
4. CHENEY M, et al. Extramammary Paget's Disease Presenting as a Cutaneous Lesion on the Breast. *Womens Health Gynecol*, 2017; 3(5): 81-83.
5. DELPORT ES. Extramammary Paget's disease of the vulva: an annotated review of the current literature. *Australas J Dermatol*, 2013; 54: 9–21.
6. FERNANDEZ-FLORES A, et al. "Extramammary-Type" Paget Disease of the Breast. *Am J Dermatopathol*, 2018; 40(10): 711-720.
7. FERNANDEZ-FLORES A. Toker-cell pathology as a unifying concept. *Histopathology*, 2008; 52(7): 889-891.
8. HENDI A, et al. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 767-773.
9. HRISTU R, et al. Assessment of Extramammary Paget Disease by Two-Photon Microscopy. *Front Med (Lausanne)*, 2022; 25(9): 839786.
10. KAZAMA NY, et al. Perianal and Vulvar Extramammary Paget Disease: A Report of Six Cases and Mapping Biopsy of the Anal Canal. *Ann Dermatol*, 2016; 28(5): 624-628.
11. LAM C e FUNARO D. Extramammary Paget's disease: Summary of current knowledge. *Dermatol Clin*, 2010; 28(4): 807-826.
12. LI ZG e QIN XJ. Extensive invasive extramammary Paget disease evaluated by F-18 FDG PET/CT: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2015; 94(3): e371.
13. LOIACONO RMR, et al. Paget disease of the vulva an analysis of 24 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2019; 98(41): e17018.
14. MELO BLA, et al. Vulvar extramammary and unilateral Paget's disease: a case report. *Surg Cosmet Dermatol* 201; 5(4): 371-373.
15. MINICOZZI A, et al. Perianal Paget's disease: presentation of six cases and literature review. *Int J Colorectal Dis*, 2010; 25: 1-7.
16. MOTA F, et al. Primary vulvar Paget disease – the importance of clinical suspicion. *Dermatol Online J*, 2017; 23: 1–4.
17. NITECKI R, et al. Extramammary Paget disease of the vulva: a case series examining treatment, recurrence, and malignant transformation. *Int J Gynecol Cancer*, 2018; 28: 632–638.
18. PARKER LP, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol*. 2000; 77(1): 183-9.
19. SIMONDS RM, et al. Extramammary Paget's disease: a review of the literature. *Int J Dermatol*, 2019; 58(8): 871-879.
20. TAVARES T, et al. Dermatoses Vulvares Inflamatórias. *Revista da SPDV*, 2011; 69(4).
21. VAN DER LINDEN M, et al. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016; 101: 60-74.
22. WOLLINA U, et al. Surgical treatment for extramammary Paget's disease. *Curr Treat Options Oncol*, 2018; 19: 27.