

RELATO DE CASO

A doença de Paget mamária: um relato de caso

Paget's disease of the breast: a case report

Jussane Oliveira Vieira¹, Francisco Prado Reis², Maristela Carvalho Secundo³,
Rafaela Oliveira Tavares³, Rafaela Saldanha Arruda³, Thayane Cunha de Menezes³

Descritores

Paget
Câncer de mama
Carcinoma ductal
Melanoma
Papila

Keywords

Paget
Breast neoplasms
Carcinoma, ductal
Melanoma
Nipple

RESUMO

A doença de Paget mamária (DPM) é rara. O objetivo do presente relato foi enfatizar o diagnóstico diferencial da doença de Paget (DP) e a importância do diagnóstico precoce. O caso relata uma paciente de 81 anos apresentando prurido e queimação na mama esquerda há dois anos. O exame físico demonstrou lesão pruriginosa exsudativa em papila associada à saída de secreção sanguinolenta, o que, após segunda biópsia, confirmou DPM. A DPM é frequentemente associada ao carcinoma mamário, tem o eczema de pele e o melanoma como principais diagnósticos diferenciais, e o diagnóstico precoce é considerado a melhor terapêutica.

ABSTRACT

The Paget's disease of the breast is rare. This case report's objective is emphasize differential diagnosis of Paget's disease and the importance of the early diagnosis. The case describes one patient with 81-years-old present pruritus and burning in the left breast since two years ago. The physical examination showed pruritic exudative lesions in nipple associated with the output of bloody secretion that after second biopsy has confirmed Paget's disease. The Paget's disease of the breast is often associated with breast carcinoma, it have differential diagnosis eczema and melanoma and the best treatment the early diagnosis.

Trabalho realizado na Universidade Tiradentes – Aracaju (SE), Brasil.

¹Docente da Universidade Tiradentes (UNIT); Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Aracaju (SE), Brasil.

²Doutor em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (USP); Professor Titular do Curso de Medicina da UNIT – Aracaju (SE), Brasil.

³Acadêmica de Medicina pela UNIT – Aracaju (SE), Brasil.

Endereço para correspondência: Jussane Oliveira Vieira – Avenida Jorge Amado, 1.174, apto. 601 – Mansão Giardino – Bairro Jardins – CEP: 49025-330 – Aracaju (SE), Brasil – E-mail: jussane.vieira@uol.com.br

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 04/03/2014. **Aceito em:** 02/09/2014

Introdução

A doença de Paget (DP) pode ser classificada, de acordo com sua localização, em dois subtipos diferentes: a doença no mamilo, conhecida como doença de Paget mamária (DPM), e a doença de Paget extramamária (DPEM). Esta última, mais rara, é localizada, em mulheres, principalmente na vulva; em homens, ocorre no escroto, no ânus, no pênis e nas axilas¹.

A DPM caracteriza-se por uma lesão eritematosa, descamativa e pruriginosa que afeta a papila e a aréola mamária, podendo atingir a região periareolar. O apagamento mamilar é uma característica muito sugestiva da doença².

A doença atinge pacientes entre 26 e 82 anos, com maior incidência entre a 5ª e a 7ª década e uma média de 56 anos de idade^{2,3}. É mais frequente em mulheres pós-menopausadas e nulíparas, e rara nas primeiras décadas de vida^{3,4}.

O objetivo do presente estudo foi relatar o caso clínico de uma paciente com diagnóstico de DP enfatizando a necessidade de diagnóstico precoce e dificuldades no diagnóstico diferencial com doenças benignas da pele areolar⁵.

Relato de caso

Todas as informações apresentadas neste relato, assim como sua iconografia, foram obtidas após consentimento informado e assinado pela paciente, seguindo as orientações do Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina do Brasil (2009) e observando os princípios éticos para a pesquisa médica envolvendo indivíduos humanos compilados na Declaração de Helsinki (1964) e corrigidos pela 52ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial em Edimburgo (2000).

J.M.S., 81 anos, sexo feminino, procurou o ambulatório de Mastologia com queixa de lesão pruriginosa exsudativa na mama esquerda de início há dois anos. A paciente refere que a lesão iniciou-se na região mamilar com prurido e queimação, estendendo-se lentamente para regiões adjacentes a aréola, associando a saída de secreção sanguinolenta pela superfície pruriginosa da mama. Atualmente, a paciente refere piora da lesão, com queimação intensa e exsudação serossanguínea. J.M.S. refere ter feito uso de corticoides tópicos, sem qualquer melhora, após uso prescrito, por um período de cerca de oito meses. A paciente refere ter procurado ginecologista e dermatologista durante os dois anos iniciais da lesão, sem sucesso na terapêutica.

Antecedentes pessoais: hipertensa e diabética em uso de glibenclamida e hidroclorotiazida; antecedentes obstétricos e ginecológicos: G5P5 menopausada, não realizou TRH; antecedentes familiares: pais falecidos por problemas cardiovasculares; desconhece história de câncer na família. Durante o exame físico, foi verificada, na mama esquerda, a presença de área hiperemiada com maior diâmetro (em torno de 10 cm), eczematosa, com áreas sanguinolentas intercaladas a secreção serosa, apresentando, à periferia, lesões bolhosas arroxeadas com elevação da epiderme e consequente desepitelização em algumas áreas. Ainda na mama

esquerda, foi possível observar total apagamento de mamilo, espessamento e endurecimento da pele na região mamária central. A lesão estendia-se por quase toda a circunferência mamária (Figura 1). Não foram visualizadas alterações na mama direita. Durante a palpção da mama esquerda, o endurecimento da pele dificultou a percepção de nódulos, não sendo, no entanto, observada lesão palpável. A palpção da mama direita foi normal. Na axila esquerda foi verificada a presença de linfonodo aumentado de volume, medindo cerca de 2 cm, fibroelástico. Cadeias supraclaviculares, cervicais e axilar contralateral não apresentaram linfonodos palpáveis. A paciente foi submetida à mamografia, exame que mostrou mamas simétricas com parênquima lipossustituído, ausência de nódulos, presença de microcalcificações pleomórficas em região ínfero lateral de mama esquerda, em segmento mamário posterior adjacente ao músculo peitoral maior, categorizadas como BI-RADS IVb. Realizou-se biópsia em cunha da região mamilar cujo resultado anatomopatológico revelou áreas de processo inflamatório e fibrose. Pela grande suspeita clínica de DP, a paciente foi submetida à nova biópsia em cunha da região mamilar e à excisão guiada por estereotaxia de microcalcificação suspeita visualizada durante a mamografia, para reforçar a chance de diagnóstico de neoplasia. O resultado anatomopatológico diagnosticou carcinoma ductal *in situ* grau 2 nuclear nas áreas das microcalcificações e na biópsia em região mamilar: infiltração epidérmica por células neoplásicas ductais (DP), associado ao carcinoma *in situ* em ducto subjacente (Figura 2). Após confirmada a hipótese diagnóstica, a



Figura 1. Lesão eczematosa de mama esquerda ocupando quase toda a circunferência mamária



Figura 2. Crostas eritematodescamativas e crostosas de mama esquerda

paciente foi submetida à mastectomia radical modificada. Não foi optado pela realização de linfonodo sentinela pelo tamanho e endurecimento do linfonodo axilar ao exame clínico.

Discussão

A DP é responsável por 1 a 4,3% de todos os casos de câncer de mama^{6,7}. Caracteriza-se por envolvimento da epiderme por células malignas (denominadas células de Paget). Estas são células malignas, grandes, com citoplasma claro e abundante, e núcleos com nucléolos proeminentes. Em 1856, Velpeau descreveu pela primeira vez as alterações eczematosas na pele mamilar⁸. Posteriormente, em 1874, foi descrita por Sir James Paget em associação com o carcinoma mamário intraductal⁴.

A origem da DPM ainda não é totalmente compreendida; no entanto, apontam-se duas teorias para a origem das células de Paget. A teoria epidermotrópica, descrita por Jacobeus, estabelece que tais células são originadas do ducto apócrino e transformam-se em células de carcinoma intraductal que migram pelos ductos lactóforos para a epiderme do mamilo, através da membrana basal, por um fator de mobilidade que exerce seu efeito através do receptor *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2), expresso por essas células²⁻⁴. A teoria da transformação postula que as células de Paget são queratinócitos malignos transformados, sugerindo que a DPM seja um carcinoma *in situ* independente de qualquer carcinoma ductal subjacente^{2,3}.

As apresentações clínicas geralmente são eritema, descamação ou alterações eczematosas no mamilo, características que progressivamente podem evoluir para erosão, destruição franca e ulceração da papila, como foi observado no caso descrito. Descarga papilar sanguinolenta, prurido, retração do mamilo e/ou uma massa palpável podem estar associados⁵. O exsudato é visto clinicamente quando as células tumorais dentro da epiderme rompem as junções intercelulares das células escamosas e causam extravasamento de líquido intercelular. Formam-se as crostas na papila, sendo, por isso, a localização do exsudato altamente relacionada à localização do tumor⁹. Em cerca de 15% dos casos a DP pode não ter sintomas clínicos e ser um achado incidental em patologias de espécimes cirúrgicos^{10,11}. Essas pacientes com achado incidental são, em sua maioria, mais jovens⁹.

A DPM é quase sempre um sinal de neoplasia maligna de mama subjacente. A prevalência é de 67 a 100% dos casos, o que confere um pior prognóstico a paciente. As pacientes com doença invasiva da mama associada à Paget têm menor expressão de receptores hormonais, maior comprometimento linfonodal e maior expressão de HER2^{6,7}. A incidência de linfonodos acometidos é de 50 a 60% nas pacientes com massa palpável associada e de 0 a 15% nas pacientes sem massa palpável¹². Sendo assim, o acometimento linfonodal, a presença de massa palpável e a associação com carcinoma invasivo são os principais fatores prognósticos. A taxa de sobrevida para as pacientes com DPM

e carcinoma *in situ* é mais favorável do que para as com carcinoma invasivo associado⁸.

Em caso de suspeita de DPM, a mamografia pode ajudar a encontrar a doença subjacente, sendo sua acurácia maior em pacientes com massas palpáveis. As apresentações mamográficas são espessamento da pele e do mamilo, retração mamilar, nódulos e microcalcificações pleomórficas, estas presentes no caso em questão. A ultrassonografia pode ser adicionada para aumentar a sensibilidade da mamografia em pacientes com a mamografia negativa⁶. A DPM, se não tratada, se estende para aréola e outras regiões da mama. Por isso, um diagnóstico precoce e rápido é de extrema importância⁵. O exame histopatológico do mamilo é essencial para o diagnóstico e a suspeita clínica de extrema relevância, pois, como mostrado no caso estudado, o primeiro exame anatomopatológico do mamilo mostrou apenas processo inflamatório, talvez pelo local escolhido para biópsia. O conhecimento sobre as características clínicas da doença estimulou a insistência na confirmação do diagnóstico. A presença de células grandes, arredondadas, sem pontes intercelulares, com citoplasma claro e núcleos grandes é característica marcante ao exame histopatológico (Figuras 3 e 4). Em casos de dúvida diagnóstica, poderá

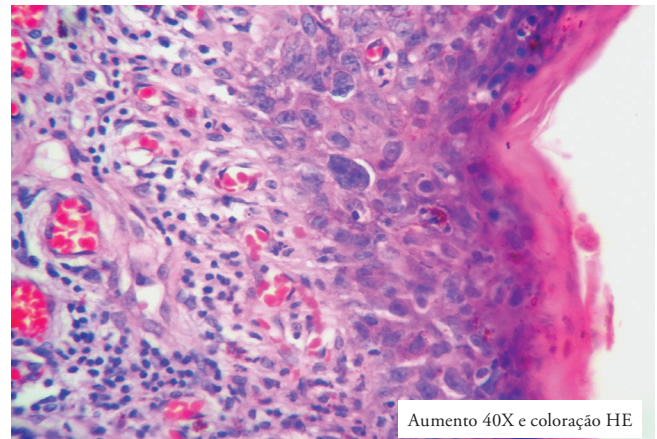


Figura 3. Células arredondadas, com citoplasma claro e núcleo grande

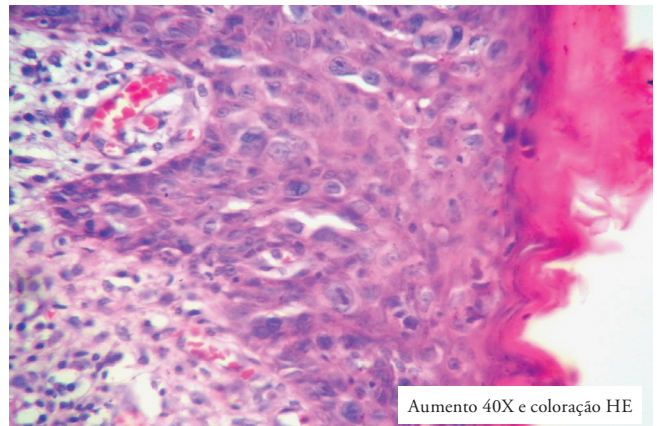


Figura 4. Células grandes de citoplasma claro, isoladas ou agrupadas entre as células escamosas

ser realizada imuno-histoquímica, com positividade para os marcadores AE1, AE3, CEA e EMA¹³.

O diagnóstico diferencial é feito principalmente com eczema, sendo este, na maioria dos casos, bilateral, com prurido de maior intensidade e boa resposta a corticoterapia. Como demonstrado no caso estudado, a DPM não responde a corticoterapia. A psoríase, o carcinoma basocelular superficial e o melanoma devem fazer parte das prováveis hipóteses diagnósticas^{13,14}. Atualmente, com o aumento da incidência das mastectomias com preservação de complexo aréolo-papilar submetidas à radioterapia, as chances de recidiva no complexo papilar em forma de DPM têm aumentado. Isso muitas vezes dificulta o diagnóstico com radiodistrofia ou hiperpigmentação areolar secundária a radioterapia¹⁵.

Para o tratamento da DPM associada ao carcinoma ductal *in situ* inferior a 2 cm de diâmetro, prefere-se a ressecção segmentar seguida de radioterapia^{9,16-18}. No entanto, a escolha pelo tratamento conservador deve ser cautelosa. A mastectomia total é indicada nos casos de DPM associada ao carcinoma ductal *in situ* extenso (doença maior do que 2 cm de extensão), na impossibilidade de assegurar a obtenção de margens livres e na doença multicêntrica¹. A reconstrução imediata deve ser oferecida como em qualquer outra forma de carcinoma em estágio precoce⁹.

Embora a biópsia do linfonodo sentinela seja aceita para carcinomas em estádios iniciais, na DPM esse assunto gera controvérsias, mas, segundo a maioria dos autores, a sua realização é aceitável^{9,19,20}. Aconselha-se realizar rotineiramente a biópsia do linfonodo sentinela em pacientes com axila negativa, quando existe diagnóstico de carcinoma invasivo ou na presença de um carcinoma ductal *in situ* extenso com indicação de mastectomia^{21,22}. A paciente deste estudo foi submetida a esvaziamento axilar pelo comprometimento linfonodal axilar evidenciado ao exame clínico inicial e pela impossibilidade de afastar completamente a doença invasiva no pré-operatório.

Conclusão

O diagnóstico precoce e a suspeita clínica desde o primeiro exame físico são de grande valia no diagnóstico da DPM. Este, quando feito de forma ágil, melhora o prognóstico da paciente e possibilita um tratamento conservador menos mutilador.

Referências

1. Tanaka VDA, Sanches JA, Torezan L, Niwa AB, Festa Neto C. Mammary and extramammary paget's disease: a study of 14 cases and the associated therapeutic difficulties. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(6):599-606.

2. Lage D, Volpini CA, Sasseron MG, Daldon P, Arruda L. Doença de Paget: a importância do especialista. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):365-9.
3. Káram-Orantes M, Pichardo-Velázquez P, Fonte-Avalos V, Toussaint-Caire S, Ortiz-Hidalgo C, Vega-Memije E. Enfermedad de Paget mamaria: comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx*. 2006;142(3):243-6.
4. Castillo EF, Pérez JA, Guerra HK, Ponce DA. Enfermedad de Paget mamaria: caso clínico y revisión de la literatura. *Cuad Cir*. 2010;24(1):21-7.
5. Vani B, Thejaswini M, Srinivasamurthy V, Rao MS. Pigmented Paget's disease of nipple: A diagnostic challenge on cytology. *J Cytol*. 2003;30(1):68-70.
6. Muttarak M, Siriya B, Kongmebhol P, Chaiwun B, Sukhamwang N. Paget's disease of the breast: clinical, imaging and pathologic findings: a review of 16 patients. *Biomed Imaging Interv J*. 2011;7(2):e16.
7. Günhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur J Radiol*. 2006;60(2):256-63.
8. Ling H, Hu X, Xu XL, Liu ZB, Shao ZM. Patients with nipple-areola paget's disease and underlying invasive breast carcinoma have very poor survival: a matched cohort study. 2013. *PLoS One*;8(4):e61455.
9. Dominici LS, Lester S, Liao GS, Guo L, Specht M, Smith BL, et al. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg*. 2012;204(1):18-22.
10. Burke ET, Braeuning MP, McLelland R, Pisano ED, Cooper LL. Paget disease of the breast: a pictorial essay. *Radiographics*. 1998;18(6):1459-64.
11. Caliskan M, Gatti G, Sosnovskikh I, Rotmensz N, Botteri E, Musmeci S, et al. Paget's disease of the breast: the experience of the European Institute of oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3):513-521.
12. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg*. 1998;187(2):171-7.
13. Gabbi TVB, Valente NYS, Castro LGM. Pigmented Paget's disease of the nipple mimicking cutaneous melanoma: importance of the immunohistochemical profile to differentiate between these diseases. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5):457-60.
14. Azulay L, Bonalumi A, Azulay DR, Leal F. Atlas de dermatologia: a semiologia ao diagnóstico. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
15. Lohsiriwat V, Martella S, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Mastropasqua MG, et al. Paget's disease as a local recurrence after nipple-sparing mastectomy: clinical presentation, treatment, outcome, and risk factor analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1850-5.
16. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer*. 2003;97(9):2142-9.
17. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L; EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer*. 2001;91(3):472-7.
18. Siponen E, Hukkinen K, Heikkilä P, Joensuu H, Leidenius M. Surgical treatment in Paget's disease of the breast. *Am J Surg*. 2010;200(2):241-6.

19. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg.* 2008;206(2):316-21.
20. Kim HS, Seok JH, Cha ES, Kang BJ, Kim HH, Seo YJ. Significance of nipple enhancement of Paget's disease in contrast enhanced breast MRI. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282:157-62.
21. Dominguez FJ, Golshan M, Black DM, Hughes KS, Gadd MA, Christian R, et al. Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(1):268-73.
22. American College of Radiology. Practice guideline for the management of ductal carcinoma in-situ of the breast (DCIS). *J Am Coll Surg.* 2007;205(1):145-61.