

Doença de Paget do mamilo em paciente octogenária: um achado incomum**Paget's Disease of the nipple in an octogenarian patient: an unusual finding**

DOI:10.34119/bjhrv6n3-213

Recebimento dos originais: 26/04/2023

Aceitação para publicação: 29/05/2023

Wellington Lombardi

Doutor em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP, CEP: 14801-340

E-mail: wellom@terra.com.br

Luciana Borges Lombardi

Mestra em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP, CEP: 14801-340

E-mail: lulom@terra.com.br

Carolina Barcha Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP, CEP: 14801-340

E-mail: barcha.carolina@uol.com.br

Laura de Oliveira Marchetti

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP, CEP: 14801-340

E-mail: lauramarchetti@hotmail.com

João Ramalho Borges

Residente em Cirurgia Geral

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP, CEP: 14801-340

E-mail: joaoramalhoborges@gmail.com

Jéssica Aparecida Marcinkevicius

Residente em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP, CEP: 14801-340

E-mail: japmarcin@gmail.com

Marcella Pagnano Bocchi

Residente em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP, CEP: 14801-340

E-mail: marcellapbocchi@gmail.com

Nicolino Lia Neto

Residente em Patologia Cirúrgica e Citopatologia
Instituição: Instituto de Patologia Cirúrgica e Citopatologia (IPC)
Endereço: Av. Bento de Abreu, 840, Araraquara – SP, CEP: 14802-396
E-mail: ipc@ipcresultados.com.br

RESUMO

A Doença de Paget do mamilo é uma manifestação incomum do câncer de mama, sendo mais prevalente em mulheres na 6ª década de vida, no período da pós-menopausa. Geralmente, tal patologia pode estar associada ao carcinoma intraductal mamário. Sua principal manifestação clínica é a presença de lesão eczematosa e pruriginosa mamilar, de longa data e que não apresenta melhora, apesar de terapias tópicas dermatológicas. Relatamos o caso de uma paciente feminina, de 88 anos, encaminhada para consulta ginecológica, oriunda do ambulatório de dermatologia com quadro de lesão escamosa, eczematosa e exuberante em mamilo direito, associada a descamação e prurido, sem dor ou tumoração local e sem melhora com tratamento tópico, há aproximadamente um ano. Foi submetida a biópsia incisional do mamilo que mostrou epiderme fragmentada e espongiótica, inconclusiva. Somente após o resultado da imuno-histoquímica a qual mostrou positividade para expressão de citoqueratina 7, HER-2 positivo 3+/3+, receptor de estrogênio negativo e marcador de histogênese melanocítico não-reagente, que se confirmou tratar-se de Doença de Paget do Mamilo. Portanto, destacamos a importância da anamnese detalhada para qualquer paciente com eczema ou *rash* mamilar, independente da idade, devendo sempre ser aventado a possibilidade de Doença de Paget, tendo-se em vista que o atraso no diagnóstico pode impactar na terapêutica específica, aumentando assim a possibilidade de disseminações metastáticas e comprometendo seu prognóstico.

Palavras-chave: Doença de Paget do mamilo, neoplasias da mama, carcinoma intraductal mamário.

ABSTRACT

Nipple Paget's disease is an uncommon manifestation of breast cancer, being more prevalent in women in their 6th decade of life, in the postmenopausal period. Generally, such pathology may be associated with breast intraductal carcinoma. Its main clinical manifestation is the presence of a long-standing eczematous and pruritic nipple lesion that does not improve despite topical dermatological therapies. We report the case of an 88-year-old female patient, referred for a gynecological consultation, coming from the dermatology outpatient clinic, with a scaly, eczematous and exuberant lesion on the right nipple, associated with scaling and itching, without pain or local swelling and without improvement with topical treatment, approximately one year ago. An incisional biopsy of the nipple was performed, which showed fragmented and spongiotic epidermis, inconclusive. Only after the result of the immunohistochemistry, which showed positivity for expression of cytokeratin 7, positive HER-2 3+/3+, negative estrogen receptor and non-reactive melanocytic histogenesis marker, it was confirmed that it was Nipple Paget. Therefore, we highlight the importance of a detailed anamnesis for any patient with eczema or nipple rash, regardless of age, and the possibility of Paget's disease should always be considered, bearing in mind that delay in diagnosis may impact on specific therapy, thus increasing the possibility of metastatic spreads and compromising its prognosis.

Keywords: Paget's disease, nipple, breast neoplasms, breast intraductal carcinoma.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Paget do Mamilo (DPM) é uma manifestação incomum do câncer de mama, sendo mais prevalente em mulheres na 6ª década de vida, no período da pós-menopausa. Geralmente, tal patologia pode estar associada ao carcinoma intraductal mamário, compartilhando com este os fatores epidemiológicos e de risco^{1,2}. Devido as características eczematosas e ulcerativas no mamilo e na aréola, semelhantes a outras patologias dermatológicas comuns, seu diagnóstico precoce normalmente acaba sendo tardio e, esse atraso, pode ser responsável pela progressão do carcinoma^{1,3}. As principais doenças dermatológicas que podem simular a DPM são as dermatites atópicas, os eczemas de papila, as micoses superficiais de pele e as fissuras mamilares³.

Sua principal manifestação clínica é a presença de lesão tipo eczematosa e pruriginosa com início no mamilo e que pode acometer todo o complexo areolar em seguida, com o passar do tempo. Na grande maioria das vezes, o acometimento é unilateral, de longa data, com história de vários tratamentos dermatológicos prévios com terapias tópicas a base de cremes contendo corticóides, antifúngicos e antibióticos, porém sem melhora. Outra característica importante é a perda da anatomia mamilar devido a presença de ulcerações, deixando o mamilo plano ou escavado, associado a descamação, escarificação e sangramento local⁴.

Em relação ao diagnóstico, raramente apresenta alterações nos exames de imagem já que, normalmente, a DPM não está associada à presença de nódulos mamários^{3,4}. Sendo assim, é imprescindível a realização da biópsia incisional do complexo aréolo-papilar para a confirmação histológica da patologia. Às vezes, mesmo o exame anátomo-patológico pode ser inconclusivo, sendo necessário aguardar o estudo imuno-histoquímico para a caracterização definitiva da lesão⁵.

O tratamento da DPM pode variar desde uma cirurgia conservadora como a ressecção do complexo aréolo-papilar, seguido ou não de radioterapia adjuvante, como de uma cirurgia radical (mastectomia), caso esteja associada ao carcinoma intraductal da mama⁵. Raramente utiliza-se a quimioterapia no seu tratamento, exceto quando existe um componente invasivo associado a DPM⁵.

2 RELATO DE CASO

Paciente feminina, branca, 88 anos, encaminhada para consulta ginecológica, oriunda do ambulatório de dermatologia com quadro de lesão escamosa, eczematosa e exuberante em mamilo direito, associada a descamação e prurido, sem dor ou tumoração local. Referia inversão do mamilo direito com hiperemia local, sem melhora do quadro com tratamento tópico

utilizando corticóide e ácido fusídico, há aproximadamente um ano. De antecedentes pessoais, apresentou menarca aos 16 anos, G6P6N6A0, menopausa aos 55 anos e negava vícios ou uso de terapia de reposição hormonal. Ao exame físico, apresentava a mama esquerda maior que a direita, ausência de retrações ou abaulamentos à inspeção estática e dinâmica, presença de hiperemia bem delimitada em aréola direita, com borda irregular e mamilo direito parcialmente destruído, com leve descamação (Figura 1). Não havia linfonodomegalia à palpação axilar. A mamografia estava normal, mostrando somente achados benignos (Categoria 2). O ultrassom mamário mostrou apenas espessamento da pele em aréola direita e ausência de nódulos sólidos ou císticos. Diante desse quadro, foi submetida a biópsia incisional do mamilo que mostrou epiderme fragmentada e espongiótica com fendas intraepidérmicas, inconclusiva (Figura 2). Somente após o resultado da imuno-histoquímica a qual mostrou positividade para expressão de citoqueratina 7, HER-2 positivo 3+/3+, receptor de estrogênio negativo e marcador de histogênese melanocítico não-reagente, que se confirmou tratar-se de DPM (Tabela 1). A paciente foi, então, submetida a uma quadrantectomia central da mama direita para exérese do complexo aréolo-papilar (Figura 3). O exame anátomo-patológico final da peça operatória mostrou a presença de carcinoma intraductal “in situ”, de baixo grau nuclear, medindo 2,0 x 1,0 mm (medida microscópica) e Doença de Paget do Mamilo erosada, com margens cirúrgicas livres. O estadiamento patológico final foi pTis pNx pMx. No momento, aguarda avaliação do padrão molecular da lesão.

Figura 1. Complexo aréolo-papilar direito hiperemiado, com bordos irregulares e mamilo plano (A). Imagem ampliada da região evidenciando a descamação local e o mamilo parcialmente destruído (B).

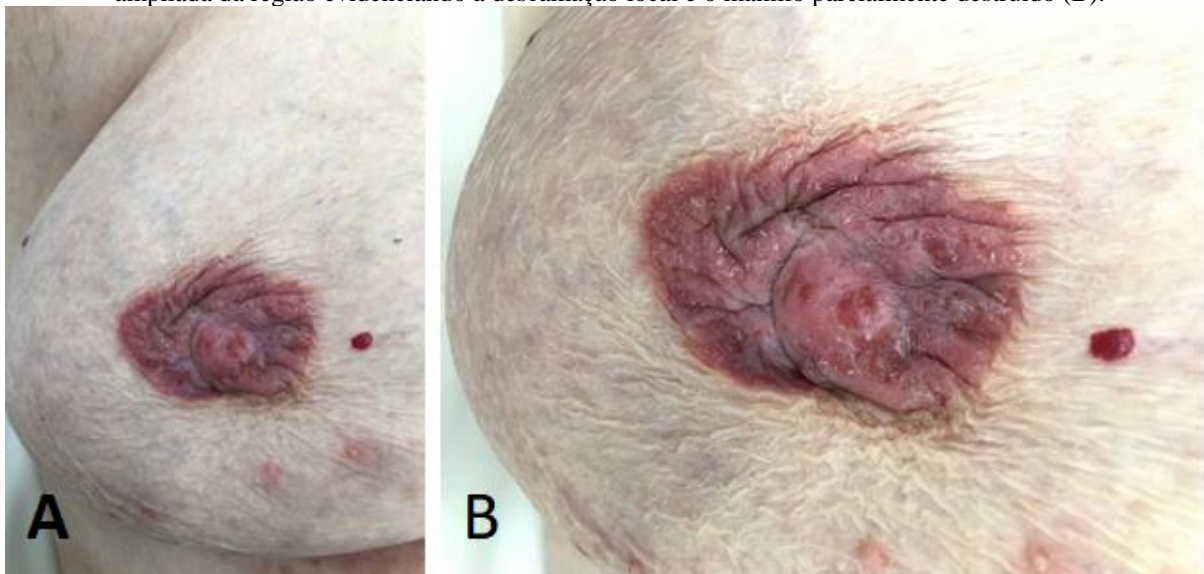


Figura 2. Fotomicrografia da biópsia mamilar mostrando espessamento da derme (A), epiderme fragmentada e espongiótica (B) e presença de inúmeras células atípicas, com núcleos aumentados, ocupando toda a sua extensão (C).

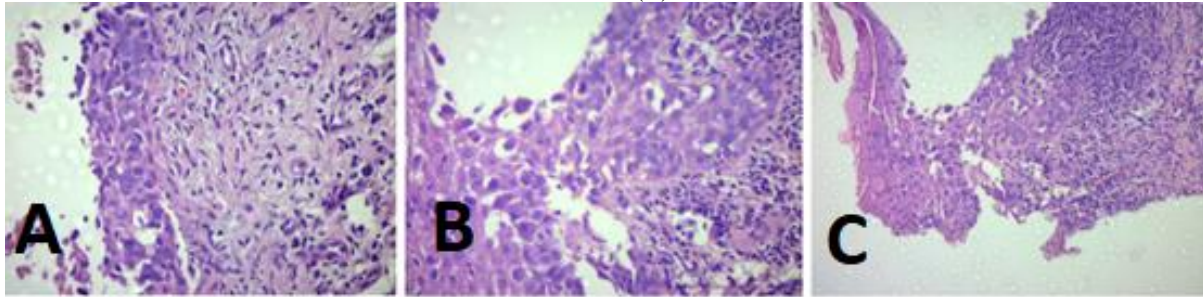


Tabela 1. Estudo imuno-histoquímico da biópsia mamilar mostrando positividade para expressão de citoqueratina 7, HER-2 positivo 3+/3+, receptor de estrogênio negativo e marcador de histogênese melanocítico não-reagente, confirmando o diagnóstico de DPM.

ANTÍGENO	ANTICORPO (CLONE)	RESULTADO
AE1 AE3	AE1-AE3-PCK26	POSITIVO
CK7	SP52	POSITIVO
HER2	4B5	POSITIVO (ESCORE 3+)
P63	4A4	NEGATIVO
RE (RECEPTOR DE ESTROGÊNIO)	SP1	NEGATIVO
S 100	POLICLONAL	NEGATIVO

Figura 3. Quadrantectomia central da mama direita (A), espécime cirúrgico englobando todo o complexo aréolo-papilar com extensa margem de segurança (B) e resultado final do pós-operatório imediato (C).



3 DISCUSSÃO

A DPM pode acometer pacientes entre a 2ª e a 7ª décadas de vida, sendo mais comum na 6ª década³. Apresenta os mesmos fatores de risco dos carcinomas de mama, como menarca precoce, menopausa tardia, idade acima de 50 anos, histórico familiar positivo para a doença, exposição à radiação ionizante torácica prévia, mutações genéticas, terapia de reposição hormonal pós-menopausa prolongada e raça de cor branca³. Em relação a este relato, apesar dos fatores de risco apresentados pela paciente, como idade maior que 50 anos, cor branca e menarca precoce, nota-se o extremo da faixa etária destoante (88 anos).

Quanto às manifestações clínicas, a queixa de lesão mamilar eczematosa, pruriginosa, de longa data, sem fatores de melhora ou recorrente, apesar das terapias dermatológicas prévias, podendo estar associada a invaginação ou retração mamilar, deve sempre chamar atenção para

a possibilidade da DPM quando apresentada por pacientes com fatores de risco, tal como foi apresentada pela paciente deste caso^{1,3}. Esses sinais e sintomas devem ser acompanhados através do tempo e analisados através de anamnese e exame clínico pormenorizado, visto que são compartilhados por outras patologias comuns, como atopias dermatológicas, eczemas de contato, carcinomas espinocelulares¹. Tendo isso em vista, o atraso diagnóstico pode permitir a progressão de carcinomas intraductais, frequentemente associados à DPM, acarretando um pior prognóstico tendo-se em vista o tempo da doença e a presença de carcinomas de alto grau^{1,3,4}. Sendo assim, diante de uma apresentação clínica suspeita, resistente ao tratamento tópico convencional, com perda da anatomia do complexo aréolo-papilar, mesmo com exames de imagem normais (mamografia e ultrassom), o diagnóstico deve ser confirmado através da biópsia da lesão e futura exploração cirúrgica, caso seja necessário^{1,3}.

Em relação ao estudo imuno-histoquímico, destaca-se a importância dos marcadores de citoqueratina-7, receptores de hormônio para estrógeno e progesterona e o receptor epidérmico HER-2, sendo este, associado a um pior prognóstico em se tratando de câncer de mama^{3,4,6}. Além disso, sugere-se que o desenvolvimento fisiopatológico em população mais idosa seria diferente, apresentando melhores respostas em comparação a população jovem, bem como a presença de receptores de estrógeno positivos, diminuição da superexpressão de HER-2, diminuição da proliferação de marcadores Ki-67 e células bem diferenciadas². No caso em questão, a paciente apresentou positividade super-expressão de HER2 (3+/3+) embora seu estadiamento patológico seja de bom prognóstico pTis pNx pMx.

Quanto ao tratamento da DPM, este deve ser determinado de acordo com a classificação TNM e o estudo imuno-histoquímico do carcinoma de mama encontrado em associação à DPM^{2,3,5}. Dentre as possibilidades terapêuticas encontradas na literatura, destaca-se atualmente a ressecção do complexo areolo-mamilar associado à cirurgia conservadora, com extensão cirúrgica a depender do estadiamento da lesão e pesquisa do linfonodo sentinela axilar, podendo-se associar radioterapia complementar adjuvante^{2,3,5,7}. A maioria dos casos de carcinomas mamários, em pacientes idosas, costumam ter o padrão molecular do tipo Luminal, ou seja, são responsivos a hormonioterapia ou terapia monoclonal². Comparativamente, a paciente do caso foi submetida a quadrantectomia central da mama direita sem a pesquisa do linfonodo sentinela axilar.

Portanto, destacamos a importância da anamnese detalhada para qualquer paciente com eczema ou *rash* mamilar, independente da idade, devendo sempre ser aventado a possibilidade de Doença de Paget, tendo-se em vista que o atraso no diagnóstico pode impactar na terapêutica

específica, aumentando assim a possibilidade de disseminações metastáticas e comprometendo seu prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. Shibata, K., Nozu, S., Tanaka, T. et al. Gigantic mammary Paget's disease of a very elderly woman. *Surg Case Rep* 4, 134 (2018). Access on April 04, 2023. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40792-018-0541-1>.
2. Downey L, Livingston R, Stopeck A. Diagnosing and treating breast cancer in elderly women: a call for improved understanding. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Oct;55(10):1636-44. Access on April 04, 2023. Available from: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17727649/>> doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01369.x.
3. Yasir M, Khan M, Lotfollahzadeh S. Mammary Paget Disease. [Updated 2022 Dec 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Access on 04 April 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563228/>
4. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, Ryder K. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer*. 2002 Jul 1;95(1):1-7. Access on April 04, 2023. Available from: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12115309/>> doi: 10.1002/cncr.10638.
5. Jamali FR, Ricci A Jr, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am*. 1996 Apr;76(2):365-81. Access on April 04 2023. Available from: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8610269/>> doi: 10.1016/s0039-6109(05)70444-8.
6. Fu W, Loboeki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol*. 2001 Jul;77(3):171-8. Access on 04 April 2023. Available from < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11455553/>> doi: 10.1002/jso.1090.
7. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat*. 1986;8(2):139-46. Access on April 04, 2023. Available from: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2434164/>> doi: 10.1007/BF01807702.