

Extramamárny m. Paget genitonálnej oblasti Extramammary m. Paget in the genitoanal region

Pappová, T.¹, Pěč, J.¹, Adamicová, K.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad 52-ročnej pacientky, pôvodne liečenej na genitoanálne condylomata acuminata neúspešne lokálne aplikovaným imiquimodom. S odstupom času boli lézie genitoanálnej oblasti klinicky klasifikované ako lichen sclerosus (LS) postihujúci celú oblasť labia majora, perineum zasahujúcim až do perianálneho tkaniva s následným vytvorením leukoplakie, histologicky hodnotenej ako „carcinoma in situ“. Po radikálnom chirurgickom odstránení celého postihnutého ložiska bol histologicky verifikovaný extramamárny m. Paget.

Kľúčové slová: lichen sclerosus, genitoanálny m. Paget

Abstract

The authors present a case report of a 52-year-old patient primarily treated for suspected anogenital warts followed by the development of whitish lesions, clinically similar to those of Lichen sclerosus (LS). After a duration of 3 years leukoplakia with high grade dysplasia and signs of carcinoma in situ have developed in the affected perianal region and in the region of labia majora. After the excision of the entire lesion and complete histological processing, Paget's cells were present in the whole range of epidermis.

Key words: Lichen sclerosus, genitoanal m. Paget

Pagetova choroba bola prvýkrát popísaná Jamesom Pagetom v roku 1874 ako intraepitelový mamilárny karcinóm [1]. V nasledujúcich rokoch bol tento karcinóm popísaný aj na iných miestach kože tela, známy ako extramamárna forma Pagetovej choroby (ďalej EMPD). Táto zriedkavá intraepitelová neoplázia sa vyskytuje na miestach s výskytom apokrinných potných žliaz, predovšetkým vonkajších genitáliách ženy, ale aj perianálne, perineálne, u mužov aj na skrôte a penise. Zriedkavo môžu byť postihnuté axily, očné viečka či vonkajší zvukovod [2]. EMPD predstavuje približne len 2 % zo všetkých nádorových ochorení postihujúcich vulvu [3].

Prezentujeme prípad pacientky s léziami klinicky imponujúcimi ako lichen sclerosus genitoanálnej oblasti s histologicky potvrdenou extramamárnou Pagetovou chorobou.

Kazuistika

Pacientka vo veku 52 rokov (výška 160 cm, hmotnosť 75 kg, BMI 29,2), vdova, nefajčiarka, kuchárka, matka 2 detí, pôrody per vias naturales, 1-krát umelé prerušenie tehotenstva, menopauza od 48 rokov bez hormonálnej

substitučnej terapie, bez užívania orálnych kontraceptív v minulosti. Primárne vyšetrená pre tri roky trvajúce ťažkosti v podobe pálenia a svrbenia lézií v genitoanálnej oblasti, posledné 3 roky lokálne liečená pre recidivujúce kolpitidy (kultivačne opakovane izolovaná Escherichia coli haemolytica, Escherichia coli faecalis, masívne Candida albicans). Pre vyslovené podozrenie na condylomata acuminata v genitoanálnej lokalizácii bola pacientka bez efektu liečená imiquimodom, nasledovala lokálna liečba antibakteriálnymi, antimykotickými a kortikosteroidnými externami. Pre epikutánnymi testami diagnostikovanú alergiu na parabény bola lokálna liečba limitovaná. Pri vyšetrení boli v oblasti zadnej komisúry a v okolí análneho otvoru prítomné porcelánovo biele, ploché splývavé papuly, ojedinele fisúry. Pri zadnej komisúre vpravo bolo prítomné leukoplakické ložisko nad niveau okolitej kože do veľkosti 1 cm. Identické ložisko bolo prítomné aj vľavo v okolí análneho otvoru veľkosti 2,5 cm (Obr. 1, Obr. 2). Lézie boli klinicky klasifikované ako lichen sclerosus s následnou biopsiáciou. Histologicky v oboch léziách boli prítomné dysplastické zmeny epitelu ťažkého stupňa s okrskami „carcinoma in situ“ a s prítomnosťou „goblet cells“ (Obr. 3) s lymfocytárnym zápalovým

infiltrátom v okolí. Imunohistochemicky bola dokázaná prítomnosť CEA (Obr. 4), Ck AE1/AE3 (Obr. 5), mierne zvýšený proliferatívny faktor Ki-67 (Obr. 6) bez detekcie HPV infekcie. HPV infekcia nebola ani opakovane dokázaná s využitím vysoko senzitivity metódy Real Time PCR. Biochemicky boli v sére v rámci referenčných hodnôt mineralogram, močovina, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, albumín, celkový bilirubín, pečenné enzýmy, laktátdehydrogenáza, imunoglobulíny, beta 2 mikroglobulín, homocystein, reumatoidný faktor, krvný obraz diferenciál, sérové železo, antinukleárne protilátky, cirkulujúce imunokomplexy, anti-ds-DNA, anti SS-A, anti-Sm, anti-RNP 70, anti Scl-70, anti Jo 1, anti-centroméra a anti-histón. Negatívne boli aj sérologické vyšetrenia na borélie, ako aj A, B a C vírusy hepatitídy.

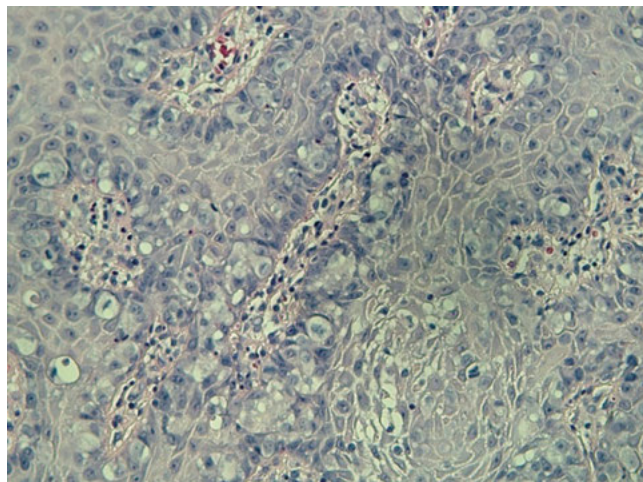
Na základe histologického vyšetrenia prvej biopsie bolo realizované radikálne chirurgické odstránenie celej lézie v oblasti vulvy, perinea ako aj postihnutého perianálneho tkaniva, kde z oblasti vulvy bol histologicky potvrdený nález skvamóznej hyperplázie a infiltrácie epidermy veľkými okrúhlymi Pagetovými bunkami s extenziou aj na adnexálne štruktúry. Ojedinele bola zachytená propagácia nádoru až do pars papillaris dermy v hĺbke menej ako 1 mm. Imunohistochemicky bola dokázaná pozitivita CK7, AE1/AE3, EMA, CEA, GCDFP, MUC5AC, HER2 a negativita p63, S100mo, HMB-45, MelanA a CK20 (všetky protilátky firmy DAKO).



Obr. 1 • Extramamárny m. Paget (histologicky verifikovaný), klinicky imponujúci ako leukoplakia v prostredí lichen sclerosus, postihujúci labia majora



Obr. 2 • M. Paget genitoanálnej oblasti zasahujúci do perinea



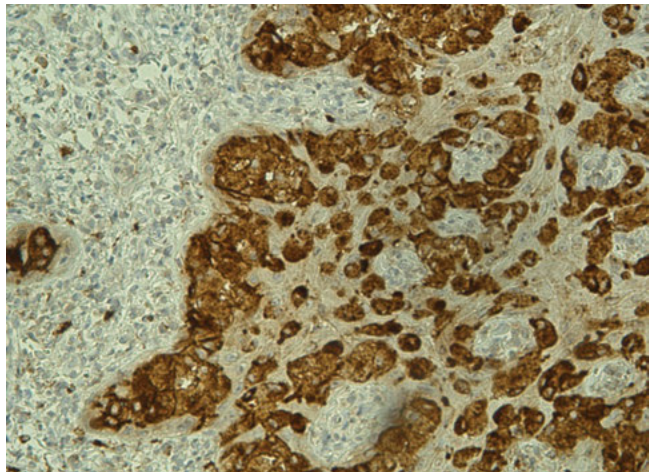
Obr. 3 • Histologicky v léziách prítomné dysplastické zmeny ťažkého stupňa s okrskami „carcinoma in situ” a s prítomnosťou „goblet cells” (HE; objektív 40x)

Diskusia

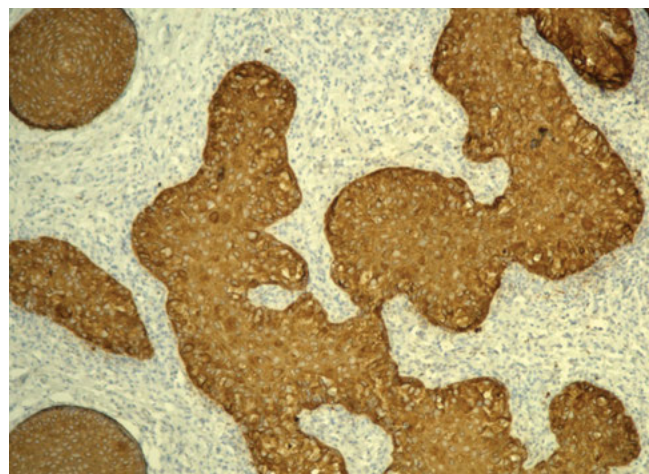
Pruritus, pálenie a dyspareunia patria medzi základné symptómy mnohých ochorení genitálu, medzi ktoré patrí aj LS či vulvárna Pagetova choroba. Obe tieto klinické jednotky sa vyskytujú predovšetkým u postmenopauzálnych žien.

LS je charakteristický porcelánovobielymi ložiskami s atrofiou kože, v neskorších štádiách môže viesť až k rezorbcii labia minora, sklerotizácii tkaniva a k tvorbe erózií až ulcerácií [4, 5]. EMPD sa prejavuje dobre ohraničenými erytematóznymi či ekzematoidnými léziami, ojedinele

bývajú prítomné hyperpigmentované, hypopigmentované alebo depigmentované makuly. Izolované depigmentované zmeny tkaniva sú veľmi zriedkavé a v literatúre boli doposiaľ popísané len 4 takéto prípady [6 – 9]. Z dostupnej literatúry bola iba raz popísaná EMPD imitujúca LS, podobne ako u prezentovanej pacientky [10].

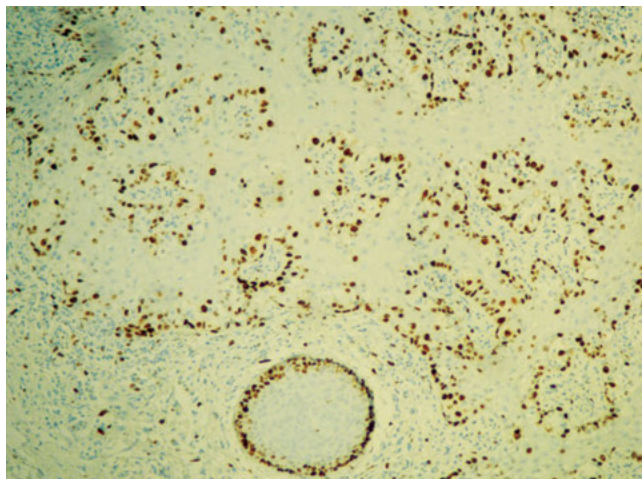


Obr. 4 • Imunohistochemicky dokázaná prítomnosť CEA (anti-CEA; objektív 20x)



Obr. 5 • Imunohistochemicky dokázaná prítomnosť Ck AE1/AE3 (anti-CkAE1/AE3; objektív 20x)

EMPD z hľadiska patogenézy sa rozdeľuje na primárnu a sekundárnu formu ochorenia. Primárna EMPD pochádza z epidermálnych buniek stratum basale, postihuje adnexálne štruktúry a zriedkavo spôsobuje dermálnu celulárnu inváziu. Aj keď väčšina vulvárnych m. Paget je klasifikovaná ako primárna, približne 25 % prípadov je asociovaných s nádorovým ochorením, predovšetkým adenokarcinómom kožných adnex alebo Bartholiniho žliaz. V prípadoch celulárnej dermálnej invázie, v niektorých prípadoch je nemožné určiť primárny pôvod nádoru. Primárna EMPD je podľa Wilkinsona a Browna rozdelená na 3 podtypy: intraepiteliálna forma m. Paget; intraepiteliálna invazívna forma m. Paget a m. Paget spojený s adenokarcinómom kožných adnex.



Obr. 6 • Imunohistochemicky mierne zvýšená pozitivita proliferáčného faktora Ki-67, MIB1 (objektív 20x)

Sekundárna EMPD je prejavom análneho, rektálneho alebo uroteliálneho adenokarcinómu [3, 11]. V literatúre sa popisujú aj prípady m. Paget so vzdialeným nádorom vnútorných orgánov, ktoré nemajú priame spojenie s postihnutou epidermis, napr. ovariálny karcinóm, karcinóm žľazových ciest, hepatocelulárny karcinóm, renálny karcinóm či karcinóm prsníka [3].

Pagetove bunky sa môžu šíriť horizontálne aj vertikálne v makroskopicky nepostihnutom tkanive, čo sťažuje určenie okrajov pri chirurgickom výkone. Excízia tkaniva by mala byť nielen dostatočne široká, ale aj hlboká, s odstránením všetkých adnexálnych štruktúr, ktoré by mohli obsahovať Pagetove bunky. V 30 až 50 % prípadov dochádza k recidíve ochorenia [12]. Dôvodom môže byť nesprávne zhodnotenie zdanlivo nepostihnutých okrajov lézií, teda bez prítomnosti nádorových buniek, najčastejšie v dôsledku zle spracovaných vzoriek tkaniva, alebo v nesprávnej identifikácii pôvodu nádoru [13]. Recidíva si vyžaduje rozsiahlu reexcíziu [12]. Na základe histologického obrazu u prezentovanej pacientky bola EMPD klasifikovaná ako primárna. Na potvrdenie je potrebné vylúčiť prítomnosť iného nádoru genitourinálneho a gastrointestinálneho traktu.

Záver

LS aj vulvárna Pagetova choroba patria medzi zriedkavé ochorenia, ktoré bývajú často nesprávne diagnostikované najmä pre ich rozmanitosť klinického obrazu. Ulcerácie, erózie a leukoplakické ložiská môžu na jednej strane signalizovať vývoj spinocelulárneho karcinómu v mieste výskytu LS, ale môžu byť aj prejavom EMPD po liečbe mnohými lokálne aplikovanými prípravkami. Vo všetkých prípadoch je potrebné histologické vyšetrenie biopsizovaných vzoriek. U prezentovanej pacientky bola dokázaná EMPD vulvy, ktorá sa však nepotvrdila z biopsie klinicky identického perianálneho ložiska, čo nasvedčuje pre koincenciu dvoch rôznych klinických jednotiek s rovnakým klinickým obrazom. V oboch prípadoch je potrebná radikálna chirurgická excízia postihnutého tkaniva, pri rozsiahlom poškodení končiaci sa až vulvektómiou.

Literatúra

1. Paget, J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St. Bartholomew Hosp Res* 1874;10:87–89.
 2. Zollo JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Brit J Dermatol* 2000;142(1):59-65.
 3. Lloyd J, Flanagan A M. Extramammary Paget's disease with internal malignancies. *J Clin Pathol* 2000;52(10):742-749.
 4. Funaro D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatologic therapy* 2004; 7(1):28-37.
 5. Fistorol SK, Itin HP. Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(1):27-47.
 6. Chen YH, Wong TW, Lee JY. Depigmented genital extramammary Paget's disease: a possible histogenetic link to Tokier's clear cells and clear cell papulosis. *J Cutan Pathol* 2001;28(2):105-108.
 7. Sawamura D, Yamamoto M, Fukushi G. A case of extramammary Paget's disease featuring depigmentation. *Aomori Ken Byo Shi* 1987;32:114.
 8. Sawamura, D, Ishikawa, et al. Depigmented macula as an initial manifestation of extramammary Paget's disease. *J Dermatol* 1996;23(6):429.
 9. Kakinuma H, Iwasawa U et al. A case of extramammary Paget's disease with depigmented macules as the sole manifestation. *Brit J Dermatol* 1994;130(1):102-105.
 10. Bansal D, Bowman CA. Extramammary Paget's disease masquerading as lichen sclerosus. *Int J STD & AIDS* 2004;15(2):141-142.
 11. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget Disease of Urothelial Origin: A Report of Three Cases and a Proposed Classification of Vulvar Paget Disease. *Human Pathol* 2002;33(5):549-554.
 12. De Magnis A, Checcucci V et al. Vulvar paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *J lower genit tract dis* 2013;17(2):104-110.
 13. Choi JB, Yoon ES et al. Failure of carbon dioxide laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease. *BJU internatiol* 2001; 88(3):297-298.
-