

# Extramamárna vulvárna Pagetova choroba s klinickými prejavmi lichen sclerosus – kazuistika

MUDr. Táňa Pappová<sup>1</sup>, prof. MUDr. Juraj Péč, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Andrea Kozárová<sup>1</sup>,  
prof. MUDr. Katarína Adamicová, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

Extramamárna Pagetova choroba je intraepitelová neoplázia, ktorej raritný výskyt sťažuje diagnostiku a klinický obraz môže imitovať rôzne iné dermatózy. Kazuistika opisuje prípad 52-ročnej pacientky, ktorej bolo dané ochorenie diagnostikované na základe kompletného histopatologického spracovania leukoplakického ložiska z vulvárnej a perianálnej oblasti s cieľom vylúčiť spinocelulárny karcinóm pri predpokladanom lichen sclerosus.

**Kľúčové slová:** extramamárna forma Pagetovej choroby, primárna, sekundárna forma, lichen sclerosus, leukoplakia

## Extramammary vulvar Paget disease clinically presented as lichen sclerosus - case report

Extramammary Paget's disease is an intraepithelial neoplasia, which rare occurrence makes the diagnosis difficult and clinical presentation may imitate other different diagnoses. Case report describes 52 years old female patient, whose diagnosis of extramammary Paget's disease was established thanks to histopathological proceeding of leukoplastic lesions located in vulvar and perianal region, which was previously supposed to be squamous cell carcinoma arising from lichen sclerosus.

**Key words:** extramammary form of Paget's disease, primary, secondary, lichen sclerosus, leukoplakia

Dermatol. prax, 2017, 11(2): 66–68

## Úvod

Pagetovu chorobu prvýkrát opísal MUDr. James Paget v roku 1874 ako intraepitelový mamilárny karcinóm (1). V nasledujúcich rokoch bol tento karcinóm objavený aj na iných miestach kože, známy ako extramamárna forma Pagetovej choroby (EMPD). Táto zriedkavá intraepitelová neoplázia sa vyskytuje na miestach bohatých na apokrinné potné žľazy, postihuje predovšetkým ženské vonkajšie genitálne orgány, ale aj perianálnu, perineálnu, skrotálnu či penilnú oblasť. Zriedkavo môžu byť postihnuté axily, očné viečka či vonkajší zvukovod (2). EMPD predstavuje približne len 2 % zo všetkých nádorových ochorení postihujúcich vulvu (3). Diferenciálna diagnóza zahŕňa široké spektrum diagnóz vrátane psoriázy, kontaktnej dermatitídy, mykotických infekcií, lichen sclerosus (LS), intraepitelové neoplázie, melanóm, hystiocytózy či mycosis fungoides (2). Nešpecifický klinický obraz často vedie k nesprávne stanovenej diagnóze, čo oddaluje správne terapeutické postupy.

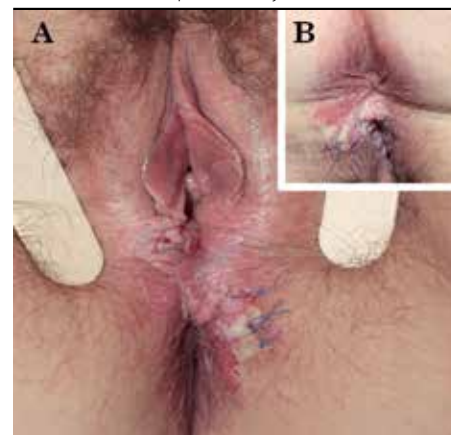
## Kazuistika

53-ročná pacientka s trojročnou anamnézou pálenia a svrbenia v genitoanálnej oblasti bola primárne liečená vaginálnymi tabletami pre re-

cidivujúce kolpitídy a imiquimodom pre suspektný rozvoj genitoanálnych bradavíc. Vzhľadom na progresiu lokálneho nálezu bola následne na postihnutú oblasť použitá široká paleta antibakteriálnych, antimykotických a kortikosteroidných prípravkov vo forme krémov a masť, ktoré však pacientke neprinášali ani požadovaný efekt, ani úľavu od subjektívnych ťažkostí. V klinickom obraze, v oblasti zadnej komisury a okolí análneho otvoru boli prítomné porcelánovobiele, ploché splyvavé papuly, ojedinelé fisury. Pri zadnej komisure vpravo bolo prítomné leukoplakické ložisko nad niveau okolitej kože do veľkosti 1 cm a identické ložisko vľavo v okolí análneho otvoru veľkosti 2,5 cm (obrázok 1). Histologicky v oboch léziách dominovali dysplastické zmeny ťažkého stupňa s okrskami „carcinoma in situ“ a s prítomnosťou „goblet cells“ bez detekcie HPV infekcie. HPV infekcia sa nepotvrdila ani vysoko citlivou metódou RealTime PCR.

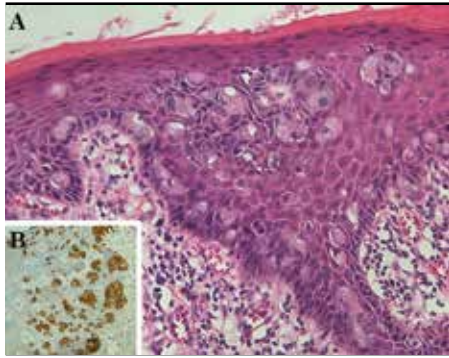
Na vylúčenie možného spinocelulárneho karcinómu bola realizovaná excízia vulvy a zvyšného postihnutého perianálneho tkaniva. Vo vyšetrených excíziách z vulvy bol prítomný nález skvamóznej hyperplázie s infiltráciou epidermy veľkými okrúhlymi Pagetovými bunkami (obrázok 2-A). Nádorové bunky boli uložené v rôznych úrovniach epidermy s extenziou na

**Obrázok 1.** A – Leukoplakické ložisko v oblasti pravej zadnej komisury a ľavej perianálnej oblasti. B – detail perianálnej oblasti



adnexálne štruktúry, ojedinále bola zachytená propagácia nádoru do papilárnej dermy (hlbka infiltrátu menej ako 1 mm). Doexcidovaná časť perianálneho tkaniva bola bez známok nádorovej infiltrácie. Po 6 mesiacoch od operácie došlo k vytvoreniu polypoidného útvaru farby sliznice, ktorý expandoval z análneho otvoru (obrázok 3). Po jeho chirurgickom odstránení a histologickým spracovaní bola potvrdená EMPD aj v tejto lokalizácii. Po roku od prvej operácie vulvy došlo k recidíve ochorenia v oblasti zadnej komisury vpravo a bola realizovaná radikálna

**Obrázok 2.** A – Infiltrácia epidermy Pagetovými bunkami (HE, 20-krát zväčšenie). B – Imunohistochemia, pozitívita CK 7 (20-krát zväčšenie)



reexcízia, kde bol odstránený celý zostatok morbus Paget zasahujúci až hlboko do konečníka. Imunohistochemické spracovanie všetkých vzoriek potvrdilo pozitívitu cytokeratínu 7 (CK7) (obrázok 2-B), gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15), v jednej z vyšetrovaných vzoriek bola prítomná pozitívita karcinoembryonálneho antigénu (CEA) a všetky vykazovali negatívitu CK 20 a uroplakínu (UP). V súvislosti so zistenou diagnózou na vylúčenie prítomnosti adenokarcinómu pacientka absolvovala kolonoskopiu s doplnením biopsií z análneho kanála a infundibula rekta, cystoskopiu a CT abdomenu a malej panvy. Vyšetrenia nepreukázali prítomnosť známkov neoplastického procesu. Pacientka je v súčasnosti bez známkov recidívy (obrázok 4) v interdisciplinárnej starostlivosti dermatovenerológa, gynekológa a onkológa.

## Diskusia

Incidencia LS neustále stúpa (4) a jeho diagnóza sa veľa krát určí na základe patologických znakov, ako sú porcelánovo-biele plaky s atrofiou kože. Diagnóze veľa krát pomôžu aj charakteristické subjektívne ťažkosti, predovšetkým pruritus, pálenie či dyspareúnia. Práve prítomnosť týchto typických prejavov u prezentovanej pacientky viedla k početným nepresným diagnózam, ktoré mali nepriaznivý vplyv na ďalší vývoj ochorenia. V štádiách rozvinutého LS dochádza k fúzii alebo resorpcii labia minora, sklerotizácii tkaniva a k tvorbe erózií, ulcerácií až leukoplakických ložísk s rizikom rozvoja spinocelulárneho karcinómu (5, 6). V prípade opísaného kazuistického prípadu leukoplakická lézia bola prejavom EMPD, ktorá sa bežne prezentuje dobre ohraničenými erytematóznymi či ekzematoidnými léziami. Ojedinele môžu byť prítomné hyperpigmentované, hypopigmentované alebo depigmentované makuly. Izolované depigmentované zmeny tkaniva sú veľmi zriedkavé a v literatúre boli dosiaľ opísané len štyri prípady (7 – 10).

**Obrázok 3.** Polypoidný útvar expandujúci z análneho otvoru



Z dostupnej literatúry bola len raz opísaná EMPD imitujúca LS, podobne ako u našej pacientky (11).

Z hľadiska etiopatogenézy sa EMPD rozdeľuje na primárnu – kutánnu formu s pôvodom v epidermálnych bazálnych bunkách a sekundárnu formu, ktorá je prejavom análneho, rektálneho alebo uroteliálneho adenokarcinómu (3, 12). Ojedinele postihnutie vulvárneho tkaniva môže byť prejavom vzdialeného nádorového ochorenia vnútorného orgánu, ktorý hoci nemá priame epiteliálne spojenie s postihnutou epidermou, vyvoláva kožné zmeny v dôsledku epidermotropických metastáz alebo jeho priamym šírením. V súvislosti s danou problematikou sa v dostupných publikáciách najčastejšie uvádza ovariálny karcinóm, karcinóm žľazových ciest, hepatocelulárny karcinóm, renálny karcinóm či karcinóm prsníka (3). Aj keď väčšina vulvárnych Pagetových ochorení je klasifikovaná ako primárna, približne 25 % prípadov je asociovaných s nádorovým ochorením, predovšetkým adenokarcinómom kožných adnex alebo Bartholiniho žliaz. V prípadoch dermálnej invázie môže byť nemožné určiť pôvod nádoru. Z tohto dôvodu Wilkinson a Brown navrhli klasifikáciu primárnej EMPD na tri podtypy: 1 – intraepiteliálna Pagetova choroba, ktorá má pôvod v pluripotentných bunkách epidermy a môže zasahovať do epitelu kožných adnex; 2 – intraepiteliálna invazívna Pagetova choroba vychádzajúca z kožných adnex (apokrinných žliaz) a postihujúca okolitú epidermu prostredníctvom epidermotropizmu; 3 – spojená s adenokarcinómom kožných adnex (12).

Prvou líniou liečby je chirurgické odstránenie postihnutého tkaniva. Aj napriek zdanlivo precíznemu odstráneniu celej postihnutej lézie v 30 až 50 % prípadov dochádza k recidíve

**Obrázok 4.** Klinický obraz po opakovaných excíziách bez známkov recidívy



ochorenia a následnej rozsiahlejšej reexcízií (13), čo podstúpila aj naša pacientka. Excízia tkaniva by mala byť nielen dostatočne široká, ale aj hlboká s odstránením všetkých adnexálnych štruktúr, ktoré by mohli obsahovať horizontálne či vertikálne sa šíriace Pagetove bunky v makroskopicky nepostihnutom tkanive. Na recidíve ochorenia sa môžu podieľať aj zle spracované vzorky tkaniva alebo nesprávna identifikácia pôvodu EMPD (14).

Chirurgická liečba patrí medzi najefektívnejšiu formu terapie, ale okrem početných recidív môže mať aj negatívny vplyv na morfológiu a funkčnosť tkaniva. U pacientov s primárnou, kutánnou formou môžu byť využité aj iné možnosti terapie so znížením nežiaducich účinkov, predovšetkým YAG (Yttrium Aluminium Granát) a CO<sub>2</sub> laser či fotodynamická terapia (15, 16). Výhodným môže byť aj použitie imunomodulačného liečiva imiquimodu, predovšetkým u starších polymorbídnych pacientov, u ktorých riziko operácie prevažuje benefit (17). V súčasnosti úloha rádioterapie v liečbe EMPD je sporná a využíva sa len v prípade inoperabilných lézií, či ako adjuvantná terapia pri pooperačných recidívach (18). Prínosom v terapii EMPD by mohlo byť lokálne aplikované cytostatikum – bleomycín (2), ale v dostupnej literatúre zatiaľ chýbajú údaje z dlhodobých štúdií.

Za primárnu vulváru EMPD sa považuje aj sekundárne postihnutie kože vulvy pri prvotnom perianálnom postihnutí. Približne 20 % prípadov primárnej EMPD má pôvod v perianálnej oblasti (12, 19). Na základe realizovaných vyšetrení, vďaka ktorým sme nepotvrdili prítomnosť iného nádoru v genitourinárnom a ani gastrointestinálnom trakte, bola u prezentovanej pacientky klasifikovaná primárna forma EMPD vulvy s postihnutím perianálnej oblasti s invazívnym charakterom. Prínosom v určovaní

**Tabuľka.** Klasifikácia EMPD vulvy na základe imunohistochemického vyšetrenia (upravené podľa Brown a Wilkinson, 2002)

	CK 7	CK 20	GCDPF-15	CEA	UP III
<b>Primárna forma</b>	+	+/-	+/-	+	-
<b>Sekundárna forma pri anorektálnom adenokarcinóme</b> (zriedkavo +)	-	+	-	+	-
<b>Sekundárna pri uroteliálnom karcinóme</b>	+	+/-	-	+/-	+

Vysvetlivky: CK – cytokeratín; GCDP – gross cystic disease fluid protein; CEA – karcinoembryonálny antigén; UP – uroplakín

podtypu môže byť aj imunohistochemické spracovanie vzoriek, ktoré potvrdilo imunoreaktivitu CK7, GCDPF-15 a negatívitu CK 20 a UP, ktoré sú pre daný podtyp charakteristické (tabuľka) (20).

## Záver

Genitálne dermatózy musia byť dôkladne vyšetované, a aj napriek prítomnosti klinicky charakteristických prejavov, každý prejav by mal byť posudzovaný samostatne v rámci diferenciálnej diagnostiky. LS v ojedinelých prípadoch môže imitovať vulvárnu formu Pagetovej choroby. Histologické vyšetrenie teda nie je nevyhnutné len na vylúčenie spinocelulárneho karcinómu v prípade rozvoja ulcerácií, fisúr či leukoplakie v mieste výskytu LS, ale aj v skorších štádiách, najmä v prípadoch, v ktorých adekvátna terapia neprináša dostatočný efekt. V obidvoch prípadoch je potrebná radikálna chirurgická excízia postihnutého tkaniva, pri rozsiahlom poškodení končiacia 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 et Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *British Journal of Dermatology* 2000;142(1):59–65.

3. Lloyd J et Flanagan AM. Extramammary Paget's disease with internal malignancies. *Journal of Clinical Pathology* 2000;53(10):742–749.

4. Bleeker MCG, Visser PJ, Overbeek LIH, et al. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(8):1224–1230.

5. Funaro D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatologic therapy* 2004;17(1):28–37.

6. Fistarol SK et Itin HP. Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus. *American Journal of Clinical Dermatology* 2013;14(1):27–47.

7. Chen YH, Wong TW, et 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.

8. Sawamura D, Yamamoto M et Fukushi G. A case of extramammary Paget's disease featuring depigmentation. *Aomori Ken Byo Shi.* 1987;32:114.

9. Sawamura D, Ishikawa H, Muari T et al. Depigmented macula as an initial manifestation of extramammary Paget's disease. *J. Dermatol.* 1996;23(6):429.

10. Kakinuma H, Iwasawa U, Kurakata N et al. A case of extramammary Paget's disease with depigmented macules as the sole manifestation. *British journal of dermatology* 1994;130(1):102–105.

11. Bansal D et Bowman CA. Extramammary Paget's disease masquerading as lichen sclerosus. *International Journal of STD & AIDS* 2004;15(2):141–142.

12. Wilkinson EJ et Brown HM. Vulvar Paget Disease of Urothelial Origin: A Report of Three Cases and a Proposed

Classification of Vulvar Paget Disease. *Human Pathology* 2002;33(5):549–554.

13. De Magnis A, Checucci V, Catalano C et al. Vulvar paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. *Journal of lower genital tract disease* 2013;17(2):104–110.

14. Choi JB, Yoon ES, Kim DS et al. Failure of carbon dioxide laser treatment in three patients with penoscrotal extramammary Paget's disease. *BJUJ* 2001;88(3):297–298.

15. Becker-Wegerich PM, Fritsch C, Schulte KW et al. Carbon dioxide laser treatment of extramammary Paget's disease guided by photodynamic diagnosis. *Br J Dermatol* 1998;138(1):169–172.

16. Henta T, Itoh Y, Kobayashi M et al. Photodynamic therapy for inoperable vulvar Paget's disease using deltaaminolevulinic acid: successful management of a large skin lesion. *Br J Dermatol* 1999;141(2):347–349.

17. Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI et Hassenein AM. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: Two case reports. *JAAD* 2002;47(4): supplement S229–S235.

18. Brown R, Lankester K, McCormack M et al. Radiotherapy for perianal Paget's disease. *Clin Oncol* 2002;14(4):272–284.

19. Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A et al. Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122(12):1077–1081.

20. Brown HM et Wilkinson EJ. Uroplakin-III to Distinguish Primary Vulvar Paget Disease From Paget Disease Secondary to Urothelial Carcinoma. *Human Pathology* 2002; 33(5):545–548.

## MUDr. Táňa Pappová

Dermatovenerologická klinika UNM

a JLF UK

Kollárova 2, 036 01 Martin

tana.pappova@gmail.com