

Doença de Paget pigmentada do mamilo simulando melanoma cutâneo: importância da imuno-histoquímica na diferenciação dessas doenças*

*Pigmented Paget's disease of the nipple mimicking cutaneous melanoma: importance of the immunohistochemical profile to differentiate between these diseases**

Tatiana Villas Boas Gabbi¹

Neusa Yuriko Sakai Valente²

Luiz Guilherme Martins Castro³

Resumo: A variante pigmentada da doença de Paget mamária é rara, com cerca de 12 casos relatados, e pode mimetizar clínica e histologicamente o melanoma. Como na forma clássica, em geral associa-se à neoplasia da mama acometida, com origem principalmente no carcinoma intraductal que se estende à epiderme através de ducto lactífero. A fisiopatologia da hiperpigmentação permanece desconhecida. Relata-se o caso de paciente de 49 anos que apresentou lesão pigmentada do mamilo, suspeita de melanoma. O exame histológico não foi suficiente para confirmar o diagnóstico, sendo necessária realização de perfil imuno-histoquímico. Apesar de incomum, o diagnóstico de doença de Paget deve ser lembrado como diferencial de melanoma em lesões pigmentadas dessa região, em ambos os sexos.

Palavras-chave: Doença de Paget mamária; Imuno-histoquímica; Melanoma

Abstract: *Pigmented mammary Paget's disease is a rare dermatosis, with approximately 12 reported cases in the literature, which can mimic cutaneous melanoma both clinically and histologically. As for classical mammary Paget's disease, the pigmented variant is associated with neoplasia of the breast, originating mainly from intraductal mammary carcinoma that extends to the epidermis of the nipple and areola through a lactiferous duct. Physiopathology of hyperpigmentation remains unknown. We present a 49-year-old female patient who presented with a pigmented lesion of the nipple suspected of melanoma. Histological examination was not sufficient to confirm diagnosis. Immunohistochemical examination confirmed the diagnosis of Paget's disease. Although uncommon, pigmented Paget's disease must be reminded as a differential diagnosis of melanoma in pigmented lesions of the nipple, in both genders.*

Keywords: Immunohistochemistry; Melanoma; Paget's disease, mammary

Recebido em 26.03.2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 01.06.2005.

* Trabalho realizado na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Médica Preceptora de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

² Médica Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica 53 do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico Supervisor Doutor da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A doença de Paget mamária (DPM) apresenta-se como lesão eczematóide da pele do mamilo e aréola, geralmente associada ao carcinoma intraductal de mama, que se estende à epiderme através de um ducto lactífero, ou ao carcinoma invasivo, que atinge a epiderme por contigüidade através da derme.¹ A variante pigmentada da DPM é rara, tendo sido descrita em pacientes de ambos os sexos, com pouco mais de 10 casos relatados na literatura.¹⁻¹⁰ A presença de pigmento faz com que a DPM possa mimetizar o melanoma cutâneo (MC) tanto clínica como histologicamente.¹⁻¹⁰ Muitas vezes é necessária a realização de estudo imuno-histoquímico (IH) para o estabelecimento do diagnóstico correto.^{11,12} Descreve-se a seguir caso de paciente que apresentava lesão pigmentada do mamilo, cuja hipótese diagnóstica inicial de MC só pôde ser afastada mediante IH, permitindo o diagnóstico de DPM pigmentada.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 49 anos, branca, natural e procedente de São Paulo, foi atendida em 1994 no ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, queixando-se de lesão hiperpigmentada e indolor, localizada no mamilo esquerdo havia seis meses, com crescimento gradual. Ao exame dermatológico, notava-se pequeno aumento do volume do mamilo esquerdo, que apresentava mácula castanho-enebecida, bem delimitada, de bordas irregulares e centro eritemato-crostoso, medindo 0,5 X 0,5cm (Figura 1). À palpação não se observaram massas na mama ou adenomegalia axilar. Aventou-se a hipótese diagnóstica de MC, e a paciente foi submetida a exérese do mamilo, enviado para estudo histológico, que revelou proliferação de grandes células claras, atípicas, isoladas ou agrupadas, algumas vezes com citoplasma rico em melanina, localizadas entre as células escamosas, em todos os níveis da epiderme. Na derme superior havia infiltrado linfoplasmocitário em faixa (Figuras 2 e 3). Como esses achados podem estar presentes tanto no melanoma pagetóide quanto na doença de Paget pigmentada, não sendo possível diferenciar com segurança os dois processos, procedeu-se ao estudo IH. Os antígenos pesquisados foram: AE1 + AE3, CEA, EMA e S100. Os três primeiros resultaram positivos nas células neoplásicas intraepidérmicas, e S100, negativo (Quadro 1). Diante disso, foi possível firmar o diagnóstico de doença de Paget e afastar a possibilidade de MC. Investigação posterior revelou a presença de carcinoma intraductal da mama, tendo a paciente optado por realizar o tratamento oncológico em outro serviço, onde foi submetida a quadrantectomia e esvaziamento axilar, seguidos de radioterapia.



FIGURA 1: Doença de Paget mamária pigmentada. Mácula hiperpigmentada irregular, com área central eritemato-crostosa no mamilo esquerdo

DISCUSSÃO

Diversas lesões melanocíticas e não melanocíticas podem apresentar aspectos clínicos e/ou histológicos que simulam o MC, sendo o diagnóstico diferencial crucial para uma abordagem terapêutica adequada. Entre elas se incluem nevos congênitos e adquiridos, nevo de Spitz, nevo de Reed, carcinoma basocelular, queratose seborréica, lentigo solar e simples e tinha nigra.

A DPM pigmentada é variante clinicopatológica incomum do carcinoma mamário intraductal ou do carcinoma de mama invasivo, que se estende à epiderme do mamilo e aréola. Metástases cutâneas pigmentadas raramente podem surgir de carcinoma epi-

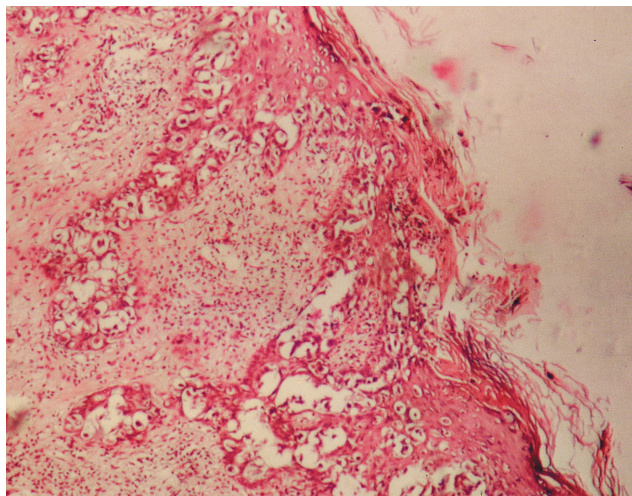


FIGURA 2: Proliferação intensa de células grandes de citoplasma claro, isoladas e agrupadas, em todos os níveis da epiderme, com envolvimento da junção dermoepidérmica (Hematoxilina-eosina. Aumento original 40 X)

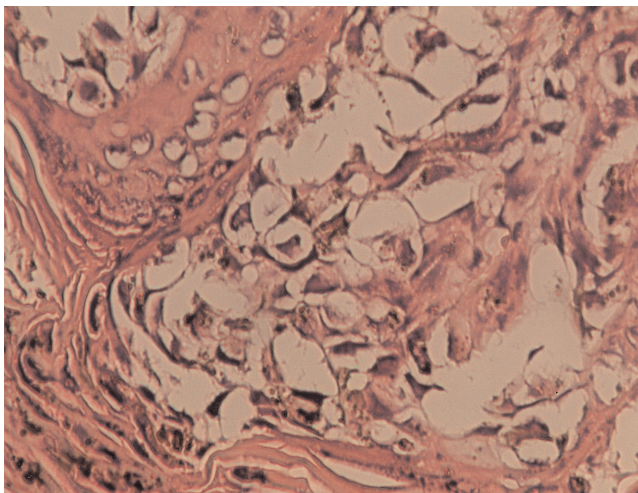


FIGURA 3: No maior detalhe, presença de células de Paget, intra-epidérmicas, algumas contendo pigmento melânico, com núcleos pleomórficos e mitoses esparsas (Hematoxilina-eosina. Aumento original 400X)

dermotrópico de mama. Pela presença de pigmento melânico, essas lesões podem mimetizar o MC, tanto clínica como histologicamente.¹³ Por esse motivo, apesar da raridade, devem ser incluídas na lista de diagnósticos diferenciais do MC, principalmente nas lesões localizadas no mamilo e aréola mamária.

Requena et al.¹ revisaram e reclassificaram os casos de DPM pigmentada, descrevendo outros três. Relataram também seis casos de metástases pigmentadas de carcinoma epidermotrópico. Dos 12 relatos de DPM pigmentada encontrados na literatura,¹⁻¹⁰ seis ocorreram em pacientes do sexo masculino, e seis, do sexo feminino. A idade das mulheres variou de 42 a 84 anos de idade, com média de 62 anos, e a dos homens, de 47 a 83 anos de idade, com média de 67 anos. Realizou-se IH para diferenciação com MC na maioria desses casos, e os achados histológicos foram muito semelhantes, tendo sido observado em todos acometimento da junção dermoepidérmica. Oito deles apresentaram proliferação de melanócitos dendríticos entre as células de Paget; em dois foi encon-

trada melanina no interior das células neoplásicas. Dois deles apresentaram tanto a proliferação de melanócitos quanto a presença de melanina no interior das células de Paget.

Algumas teorias procuram explicar a origem do pigmento na DP, como: a) proliferação de melanócitos dendríticos contendo melanina em abundância, estimulada por algum fator quimiotático produzido pelas células neoplásicas; b) as células de Paget fagocitariam a melanina dos melanócitos, em associação ao bloqueio da transferência de pigmento dos melanócitos para os queratinócitos. No entanto, até o momento a fisiopatologia exata permanece desconhecida.¹

O diagnóstico diferencial entre MC tipo page-tóide e a DPM pigmentada pode ser difícil e exige a correta aplicação de critérios histológicos e imuno-histoquímicos.^{11,12}

Há diferenças sutis entre os achados histológicos das duas lesões.^{1,11,13} No MC *in situ* observam-se melanócitos espalhados em todos os níveis da epiderme e isolados na junção dermoepidérmica. Já na DPM pigmentada vêem-se células isoladas ou ninhos de células de Paget localizadas nas camadas suprabasal, sem apresentar esse componente juncional. No MC *in situ* não se nota componente dérmico, enquanto na DPM pigmentada pode-se verificar, muitas vezes, o carcinoma de mama invasivo ou intraductal na derme subjacente.¹³ A coloração especial também permite a distinção. As células de Paget são PAS-positivas, diastase-lábeis, além de conter mucina ácida, o que não ocorre nas células de MC. No presente caso, à revisão da lâmina foi observado carcinoma ductal, o que reforçou o diagnóstico de DPM pigmentada. No entanto, como excepcionalmente pode haver MC localizado na aréola¹⁴ e foi descrita a colisão de MC e carcinoma ductal da mama,¹⁵ é imperativo o exame IH para o estabelecimento do diagnóstico de certeza. Na impossibilidade de sua execução, as colorações especiais para glicogênio e para mucina ácida, como visto, podem também ser esclarecedoras.

QUADRO 1: Diferenças entre o perfil imuno-histoquímico habitualmente encontrado no melanoma cutâneo e na doença de Paget e os achados do presente caso

Antígeno pesquisado	Melanoma <i>in situ</i>	Doença de Paget	Presente caso
HMB-45	+	-	NR
Melan-A	+	-	NR
S100	+	-	-
AE1 e AE3	-	+	+
CEA	-	+	+
EMA	-	+	+

+: positivo; -: negativo; NR: não realizado

O perfil IH encontrado favorecerá MC ou DPM.¹² No caso em questão, foram pesquisados as citoqueratinas AE1 + AE3, o antígeno carcinoembrionário (CEA), o antígeno da membrana epitelial (EMA) e a proteína S100.

Melanócitos pagetóides intra-epidérmicos presentes no MC geralmente expressam forte positividade para a proteína S100, HMB45, melan-A e MITF, o que não ocorre com as citoqueratinas, CEA e EMA. A proteína S100 apresenta alta sensibilidade para MC, apesar de pouco específica, e, portanto, nos casos em que é negativa, não há necessidade de realizar HMB-

45 ou melan-A, mais específicos.

Já as células intra-epiteliais presentes no carcinoma de mama são geralmente negativas para a proteína S100, e, nos raros casos positivos, a concomitância da expressão das citoqueratinas CEA e EMA permitiria a distinção com o MC.

Neste estudo IH, os antígenos AE1 + AE3 foram positivos nas células neoplásicas intra-epidérmicas, assim como os antígenos CEA e EMA, sendo negativo o S100 (Quadro 1). Esse perfil fecha o diagnóstico de DPM pigmentada. □

REFERÊNCIAS

1. Requena L, Sanguenza M, Sanguenza OP, Kutzner H. Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2002;24:189-98.
2. Peison B, Benisch B. Paget's disease of the nipple simulating malignant melanoma in a black woman. *Am J Dermatopathol.* 1985;7:165-9.
3. Ho TCN, Jacques M, Schopflocher P. Pigmented Paget's disease of the male breast. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:338-41.
4. Kutzner H, Hugel H, Embacher G. Pigmentierter morbus Paget und pigmentierte Mammakarzinometastase. *Hautarzt.* 1992;43:28-31.
5. Stretch JR, Denton KJ, Millard PR, Hodak E. Paget's disease of the male breast clinically and histopathologically mimicking melanoma. *Histopathology.* 1991;19:470-2.
6. Nakamura S, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Yokoo H, Iizuka H. Pigmented Paget's disease of the male breast: report of a case. *Dermatology.* 2001;202:134-7.
7. Menet E, Vabres P, Brecheteau P, Bonneau-Herve F, Duport G, Levillain P, et al. Maladie de Paget pigmentée du mamelon chez l'homme. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:649-52.
8. Sau P, Solis J, Lupton G, James WDI. Pigmented breast carcinoma. A clinical and histopathologic simulator of malignant melanoma. *Arch Dermatol.* 1989;125:536-9.
9. Fernandez-Figueras MT, Puig L, Casanova JM, Musulen E, Matias-Guiu X, Navas-Palacios JJ. Pigmented epidermotropic ductal carcinoma of the breast in a male. *J Cutan Pathol.* 1995;22:276-80.
10. Saitoh K, Saga K, Okazaki M, Maeda K. Pigmented primary carcinoma of the breast: a clinical mimic of malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 1998;139:287-90.
11. Kohlr S, Rouse RU, Smoller BR. The differential diagnosis of pagetoid cells in the epidermis. *Mod Pathol.* 1998;11:79-92.
12. Gulddhammer B, Norgaard T. The differential diagnosis of intraepidermal malignant lesions using immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol.* 1986;8:295-301.
13. Gonzalez SB. Histopathologic diagnosis of pigmented lesions of the skin. *Pathol Res Pract.* 1991;187:387-431.
14. Bernardo MM, Mascarenhas MJ, Lopez DP. Primary malignant melanoma of the breast. *Acta Med Port.* 1980;2:39-43.
15. Padmore RF, Lara JF, Ackerman DJ, Gales T, Sigurdson ER, Ehya H, et al. Primary combined malignant melanoma and ductal carcinoma of the breast: report of two cases. *Cancer.* 1996;78:2515-25.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Tatiana Villas Boas Gabbi

Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da FMUSP

Av. Enéias de Carvalho Aguiar, 255 - 3º andar
05403-000 - São Paulo - SP

Tel/Fax: (11) 5044-1008 / 3069-6450

E-mail: gabbi@uol.com.br

Como citar este artigo: Gabbi TV, Valente NY, Castro LG. Doença de Paget pigmentada do mamilo simulando melanoma cutâneo. Importância da imuno-histoquímica na diferenciação destas doenças. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5):457-60.