

# RECUPERAÇÃO COMPLETA DA DOENÇA DE PAGET EXTRAMAMÁRIA RECORRENTE DA VULVA (DPEMr-V) APÓS TRATAMENTO COM IMIQUIMODE

## FULL RECOVERY OF RECURRENT EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE OF THE VULVA (REMPD-V) AFTER IMIQUIMOD TREATMENT

Nelson Vespa Jr.<sup>1</sup>, Andre Aguiar<sup>2</sup>, Ronaldo Costa<sup>2</sup>, Elza Fukazawa<sup>2</sup>, Gabriel Souza<sup>2</sup>, Francisco Coelho<sup>2</sup>, Soraia Mercado<sup>2</sup>, Cintia Aparecida Osório<sup>3</sup>

### RESUMO

Apesar de rara, a doença de Paget extramamária recorrente da vulva (DPEMr-V) é uma condição grave porque, subjacente à malignidade interna, podem acompanhar lesões cutâneas superficiais. A doença de Paget extramamária é uma condição caracterizada por erupção cutânea crônica tipo eczema de pele ao redor da região anogenital em homens e mulheres. Sob o microscópio, é muito parecida com o tipo mais comum da doença de Paget mamária, que ocorre na mama. A doença de Paget extramamária ocorre mais comumente em mulheres com idades entre 50 a 60 anos. Contudo, a excisão cirúrgica é o padrão geralmente aceito para a DPEMr-V. As taxas de recorrência da DPEMr-V são altas, apesar da intervenção cirúrgica agressiva. O tratamento tópico com imiquimod creme a 5% pode ser eficaz na remoção de lesões. Relatamos o caso de uma mulher de 72 anos com DPEMr-V comprovada por biópsia, tratada com sucesso com imiquimod, com aplicações três vezes por semana, durante 6 semanas.

**Palavras-chave:** doença de Paget extramamária recorrente da vulva (DPEMr-V), imiquimode

### ABSTRACT

Although rare, extramammary Paget's disease (EMPD) is a serious condition because underlying internal malignancy may accompany superficial cutaneous lesions. Extramammary Paget disease is characterized by a chronic eczema-like rash of the skin around the anogenital regions of males and females. Under the microscope it looks very similar to the more common type of mammary Paget's disease that occurs on the breast. Extramammary Paget disease most commonly occurs in women aged between 50-60 years. Although surgical excision is the generally accepted standard of care for EMPD. The EMPD-V recurrence rates are high despite aggressive surgical intervention, treatment with topical imiquimod 5 percent cream has reportedly been efficacious in clearing lesions. We report the case of a 72-year-old woman with biopsy-proven EMPD-V of the thigh treated successfully with imiquimod application thrice weekly for 6 weeks.

**Keywords:** extramammary Paget's disease of the vulva (EMPD-V), imiquimod

## INTRODUÇÃO

A doença de Paget extramamária recorrente da vulva (DPEMr-V) é um adenocarcinoma raro, caracterizado por diferenciação glandular e um curso insidioso. Com o tratamento padrão, são vistas uma possível perda de função tissular e recorrência da doença. As taxas de recorrência da EMPD-V são altas, apesar da intervenção cirúrgica agressiva<sup>1,5</sup>. O diagnóstico é feito por exame histopatológico, e o tratamento recomendado atualmente é excisão cirúrgica larga. As características histopatológicas são similares na doença de Paget da mama e na doença de Paget vulvar. As células de Paget estão presentes isoladamente ou em pequenos grupos e, caracteristicamente corram-se com hematoxilina e eosina<sup>6</sup>. A identificação de novas estratégias terapêuticas menos mutilantes e agressivas que a reexcisão, a terapia de raios X ou quimioterapia pode ser uma boa opção.

Nós relatamos um caso em que a resolução clínica e histológica completa de EMPD-V não invasivo da vulva foi conseguida com o mínimo de efeitos adversos após 6 semanas de aplicação de imiquimod.<sup>6-9</sup> Imiquimod é um imunomodulador que estimula a produção de uma série de citocinas, incluindo IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 e, especialmente, interferon IFN- $\alpha$  e TNF<sup>1,3,10</sup>. O imiquimod é geralmente bem tolerado, sem efeitos secundários graves ou dano tecidual. Imiquimode pode ser uma alternativa útil ou adjuvante no tratamento da EMPD.

## RELATO DO CASO

Apresentamos um caso de uma paciente com DPEMr-V recorrente, que respondeu ao tratamento com imiquimode tópico. Uma mulher de 72 anos de idade com um histórico de hipertensão e diabetes foi submetida, em 1995, a vulvectomia (com margens livres da doença) por DPEMr-V. Ela abandonou o seguimento e voltou, 8 anos depois, com uma lesão benigna, uma pápula eritematosa perto da cicatriz cirúrgica. Ao obter alívio dos sintomas com corticoide tópico, a paciente não compareceu para uma vulvosopia programada.

A paciente reapareceu 2 anos depois com uma lesão maior (**Figura 1a**). Ao exame, a lesão com hipopigmentação e leu-



**Figura 1a** – Doença de Paget envolvendo a vulva e a região glútea. Avaliação clínica.

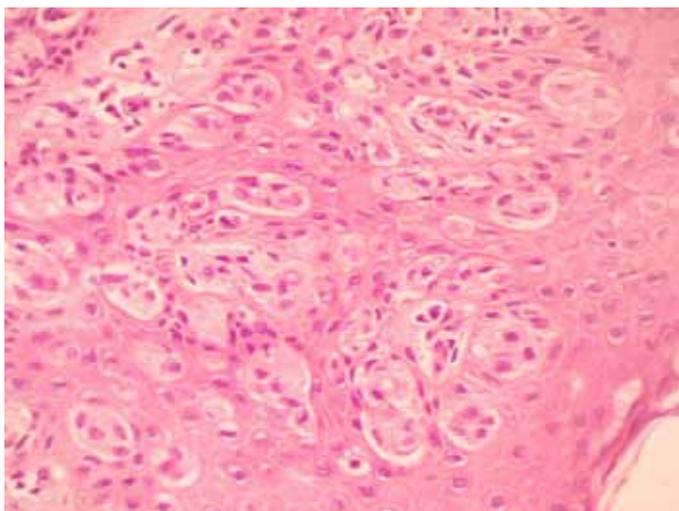
<sup>1</sup> Setor de Patologia e Coloscopia Cervical do Departamento de Oncologia do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Oncologia do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil.

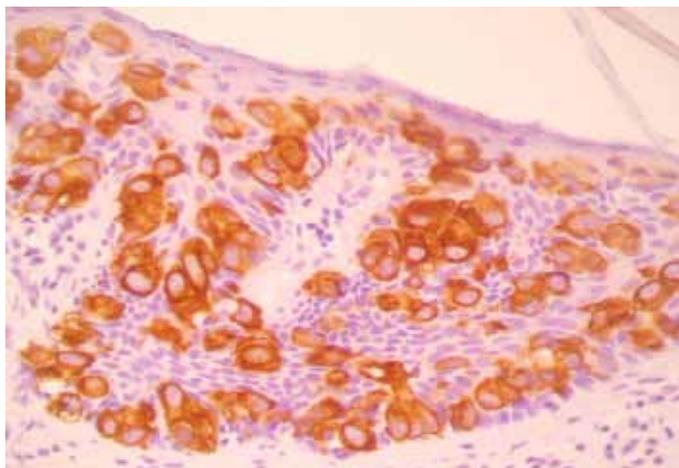
<sup>3</sup> Departamento de Patologia do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil.

coplasia foi observada na vulva e na região glútea. A biópsia foi positiva para DPEMr-V e o diagnóstico diferencial foi confirmado por exame histopatológico (HE – **Figura 1b**) e imuno-histoquímica (**Tabela 1**). A imuno-histoquímica foi positiva para CK 7 (**Figura 1c**), EMA (**Figura 1d**) e CEA (**Figura 1e**). Devido às doenças secundárias crônicas (diabetes e hipertensão arterial), não foi proposta nova cirurgia. As opções terapêuticas foram discutidas com a paciente e ela concordou em se submeter ao tratamento com creme de imiquimode a 5% durante 6 semanas.

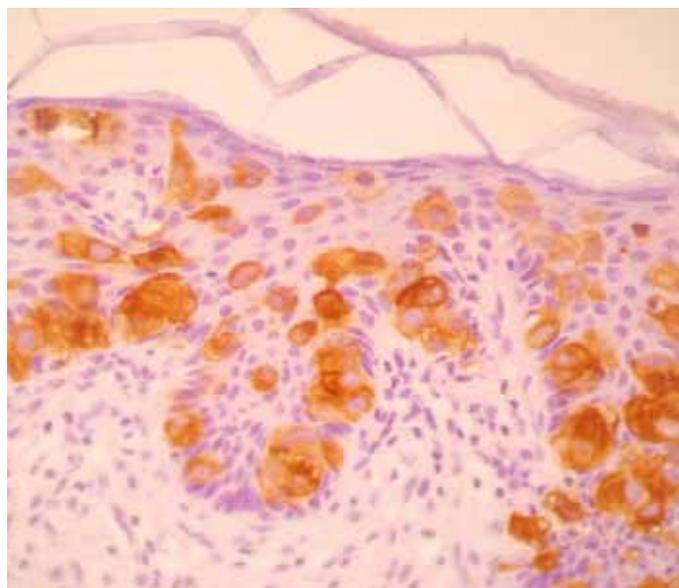
O tratamento foi iniciado em imiquimode em 10.08.2005. Uma semana depois, ela voltou à sala de emergência com dor de cabeça e sintomas gripais, recebendo atendimento médico e também uma avaliação ginecológica (**Figura 2**). Devido a dor, ardor e ulceração no local tratado, voltou 14 dias após (**Figura 3**) e a aplicação tópicamente foi suspensa por 2 semanas. Na próxima visita, ela apresentou melhora significativa, com apenas uma leve hiperemia (**Figura 4**), e o medicamento foi reiniciado. Depois que o esquema terapêutico foi completado, a avaliação da paciente e a biópsia foram negativas (**Figuras 5a-d**). O acompanhamento confirmou a abordagem da doença com sucesso (**Figura 6**). A paciente permaneceu clinicamente livre da DPEMr-V por cerca de 1 ano.



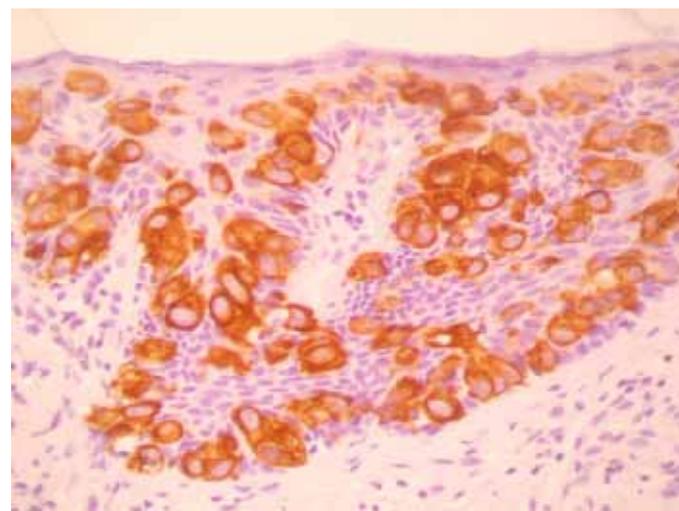
**Figura 1b** – Biópsia representativa de DPEMr-V com células de Paget – coloração com hematoxilina e eosina (15.06.2005).



**Figura 1c** – CK 7 (15.06.2005).



**Figura 1d** – EMA (15.06.2005).



**Figura 1e** – CEA (15.06.2005).



**Figura 2** – Avaliação, 1 semana após o tratamento tópico com imiquimode a 5% (17.08.2005).



**Figura 3** – Eventos adversos locais associados ao uso de imiquimode, induzindo a descontinuação do tratamento.



**Figura 4** – Melhora do quadro lesional com o tratamento local – 2 semanas de tratamento seguidas de 2 semanas de interrupção temporária do imiquimode tópico (08.09.2005).



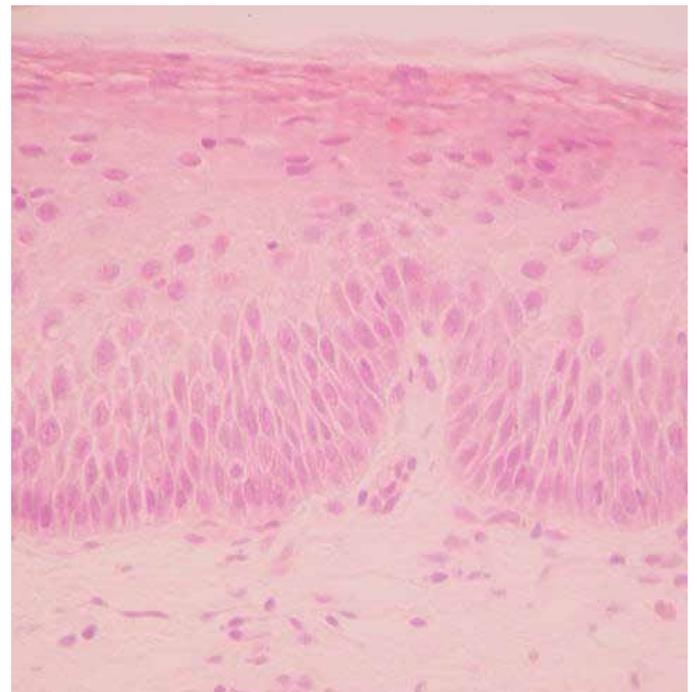
**Figura 5a** – Remissão após o término da terapia tópica com imiquimode. Avaliação clínica.



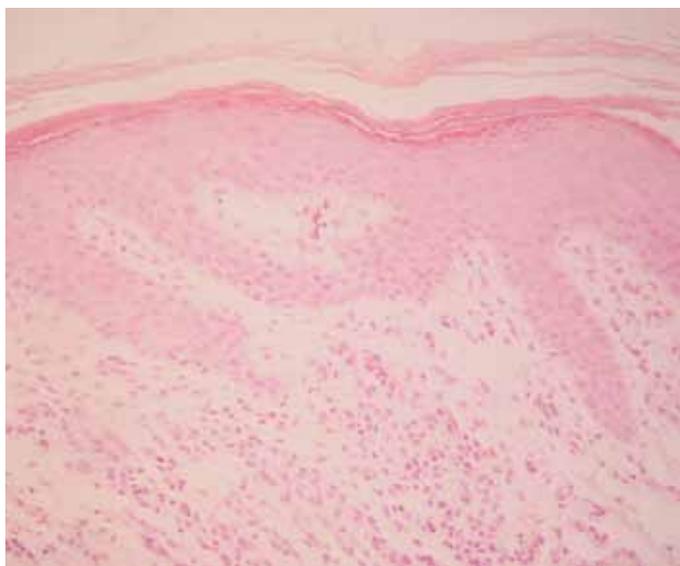
**Figura 5b** – Para confirmar a ausência de doença acentuada, foram feitas sete biópsias *punch*, que não mostraram sinal de doença recorrente (11.11.2005).

**Tabela 1** – Coloração imuno-histoquímica

| Imuno-histoquímica | Resultados          |
|--------------------|---------------------|
| CK 7               | Positivo            |
| EMA                | Positivo            |
| CEA                | Positivo            |
| GCDFP-15           | Fracamente positivo |
| HMB-45             | Negativo            |
| Proteína S-100     | Negativo            |
| Melan-A            | Negativo            |
| c-erbB-2           | Negativo            |
| p53                | Negativo            |



**Figura 5c** – Inflamação crônica leve e ausência de células pagetoides (11.11.2005).



**Figura 5d** – Inflamação crônica leve e ausência de células pagetoides (11.11.2005).



**Figura 6** – Imagem representativa do seguimento clínico da terapia com imiquimode induzindo a remissão da DPEMr-V (15.03.2006).

## CONCLUSÃO

O manejo da EMPD-V pode ser desafiador e, às vezes, frustrante. Vários fatores contribuem para as falhas de recorrência da doença e falha de tratamento. Este relatório sugere que o imiquimode tópico pode ser considerado como uma alternativa de tratamento para pacientes com doença de Paget extramamária recorrente, a fim de evitar o sofrimento, a desfiguração permanente e os déficits funcionais. O imiquimode creme age como modificador da resposta imune, e parece ser uma promissora terapia adicional.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Beyers D et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 183-9.
2. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B et al. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1050-3.
3. Shieh S, Dee AS, Cheney RT et al. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1000-5.
4. Eedy DJ. Imiquimod: a potential role in dermatology? *Br J Dermatol* 2002; 147: 1-6.
5. Shvartsman HS, Langstein H, Worley C, Malpica A, Ramondetta LM. Use of a vacuum-assisted closure device in the treatment of recurrent Paget's disease of the vulva. *Obstet Gynecol* 2003; 102(5 Pt 2): 1163-1166.
6. Hanna W, Alowami S, Malik A. The role of HER-2/neu oncogene and vimentin filaments in the production of the Paget's phenotype. *Breast J* 2003; 9: 485-490.
7. Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI, Hassenein AM. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(Suppl. 4): S229-S235.
8. Berman B, Spencer J, Villa A, Poochareon V, Elgart G. Successful treatment of extramammary Paget's disease of the scrotum with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(Suppl. 1): 36-38.
9. Wang LC, Blanchard A, Judge DE et al. Successful treatment of recurrent extramammary Paget's disease of the vulva with topical imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(4): 769-72.
10. Villa AM, Berman B. Immunomodulators for skin cancer. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(5): 533-39.

## Endereço para correspondência:

**NELSON VESPA JUNIOR**

Rua Borba Gato 331, Ipe 62

Alto da Boa Vista – São Paulo

CEP: 04747-030

E-mail: vespa@globo.com

Recebido em: 10.10.2010

Aprovado em: 12.12.2010