



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Morbo di Paget vulvare

Dott.ssa Claudia De Salvo



Caso clinico 1

A.D. 50 anni

PARA 0000

Dicembre 2011: comparsa di bruciore, prurito vulvare e sanguinamento.

09.01.12: visita a Vicenza per riscontro di abrasione vulvare da 3 mesi.

EO: genitali esterni arrossati per abrasione faccia esterna piccolo labbro sinistro. Restante obiettività ginecologica nella norma.



26.03.12: biopsia vulvare

CAMPIONE INVIATO E DESCRIZIONE MACROSCOPICA:

- 1 BIOPSIA VULVARE (PARTE ALTA GRANDE LABBRO SN)
- 2 BIOPSIA VULVARE (AREA LATERALE GRANDE LABBRO SN)
- 1,2) Un frammento bioptico grigiastro di cm. 0,3. Materiale incluso in toto.

DEFINIZIONE PRELIEVI:

1A ; 2A ;

DESCRIZIONE MICROSCOPICA E DIAGNOSI :

1-2) Lembi di mucosa vulvare comprendente nello spessore dell'epidermide elementi neoplastici fenotipo CK7+, CK20-, CEA+, p63-, CK5/6-, HMB45-, S100-, compatibili con morbo di Paget extramammario (biopsia incisionale).

(fm)



Caso clinico 1

11.04.12: markers tumorali negativi

Richiedente : Ambulatorio Esterni Check In : 11/04/2012 09H53M Stampa del : 11/04/2012 12H43M		VIA LAGO DI GARDA 39/3 36100 VICENZA Ambulatorio Esterni	
Esame	Risultato	Unita' Di Misura	Valori di Riferimento
Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia			
MARCATORI MUCINICI E PEPTIDICI			
P-ANTIGENE CA 125	9	U/mL	fino a 35
P-ANTIGENE CA 15-3	12	U/mL	fino a 32
P-ANTIGENE CA 19-9	16	U/mL	fino a 37
P-ANTIGENE CEA	0,9	ng/mL	fino a 4,0



Caso clinico 1

12.04.12: escissione con laser CO₂ di area tra piccolo e grande labbro sinistro

Data di accettazione:
Urgenza - Esterni

13/04/2012

Richiedente: Medico curante
Codice Prestazione : 91.45.6

CAMPIONE INVIATO E DESCRIZIONE MACROSCOPICA:

1 BIOPSIA VULVARE

Minuto frammento bioptico grigiastro.

Materiale incluso in toto.

DEFINIZIONE PRELIEVI:

1A ;

DESCRIZIONE MICROSCOPICA E DIAGNOSI :

Localizzazione intraepiteliale di malattia di Paget extramammaria.
(dbb)



Caso clinico 1

10.05.12 :visita a Padova con nuova biopsia



Materiale inviato:
Biopsia vulvare

DESCRIZIONE MACROSCOPICA

Materiale inviato (materiale pervenuto fissato in formalina):
(A) Campione bioptico identificato come: " biopsia vulvare " losanga di tessuto delle dimensioni di cm. 1,3 x 0,5 e dello spessore di cm. 0,4, comprendente una lesione di colore brunastro di cm. 0,3 x 0,2, questa è a ridosso di un margine di exeresi chirurgica.
Si eseguono prelievi seriati (1,2,3).

DIAGNOSI

(1,2,3) Morbo di Paget intraepidermico focalmente esteso agli annessi piliferi. ✓
La lesione interessa il margine di exeresi chirurgica.



Caso clinico 1

9.06.12: 1° asportazione di ampia zona vulvare destra con laser CO₂.

17.06.12: 2° asportazione di cute vulvare destra.

30.07.12: comincia applicazione topica di Imiquimod (5/7 giorni).

Effetti collaterali: bruciori, ulcerazioni.

Dalla Va settimana: 1 applicazione a giorni alterni associata ad idrocortisone.

14.11.12: visita a Milano per discutere fototerapia.

Riscontro di minima area rossa vulvare compatibile con Paget al terzo medio del grande labbro sinistro.



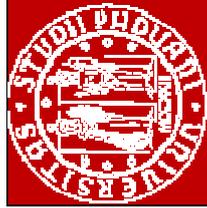
Caso clinico 1

Dalla X_a settimana: 1 applicazione 2 volte a settimana.

01.01.13: visita a Padova. Obiettività negativa, Imiquimod per altri 2 mesi.

20.03.13: sospensione terapia, obiettività negativa.

12.06.13: visita di controllo. Obiettività negativa, sintomatologia soggettiva con rari episodi di prurito.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Caso clinico 1





Caso clinico 2

F.M. 70 aa

PARA 2002

1977 (34 aa): prima diagnosi con asportazione di piccolo e grande labbro sinistro.

1982: biopsia → Paget vulvare.

1986: emivulvectomy sinistra.

1988: escissione biotica paraclitoridea e perianale.



Caso clinico 2

2005: ulteriore recidiva di malattia

Skin vulvectomy e innesto cutaneo:

rotazione mediale di 2 lembi di Limberg dalla superficie mediale delle cosce con ricostruzione della neovulva. Riparo dell'area perineale con innesti cutanei a medio spessore.

2006: **plastica vulvare ricostruttiva**

tramite innesto cutaneo dermo-epidermico da coscia sinistra.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Caso clinico 2





Morbo di Paget vulvare (EMPD)

1874: Sir James Paget primo caso a localizzazione mammaria.

1888: Crocker primo caso extramammario (pene e scroto).

1893: Darier e Couillaud primo caso localizzato al perineo maschile.

1901: Dubreuilh pubblicò il primo caso di Paget vulvare sul British Journal of Dermatology.



CLASSIFICAZIONE

Classificazione ISSVD 1976 1986 delle lesioni intraepiteliali della vulva

1976	1986
LESIONI EPITELIALI SQUAMOSE	
Atipia media Atipia lieve Atipia grave Carcinoma in situ	VIN I: displasia lieve VIN II: displasia moderata VIN III: displasia grave-CIS
LESIONI INTRAEPITELIALI NON SQUAMOSE	
Morbo di Paget	Morbo di Paget Melanoma in situ



Classificazione ISSVD del 2004 delle lesioni intraepiteliali squamose della vulva

VIN USUAL TYPE (HPV CORRELATE)

- Sottotipo Bowenoide
- Sottotipo basaloide
- Sottotipo misto

VIN DIFFERENTIATED TYPE (NON HPV CORRELATE)

Rappresentano il precursore più probabile di carcinoma invasivo

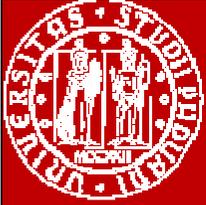
VIN UNCLASSIFIED



Morbo di Paget

NEOPLASIA INTRAEPITELIALE NON SQUAMOSA DELLA CUTE

- 1% delle neoplasie vulvari.
- Donne caucasiche in età peri-post menopausale (65-70 anni).
- Non riconosciuti fattori di rischio, fattori ambientali o familiarità.



PAGET PRIMITIVO

- Intraepiteliale.
- Con invasione stromale.
- Manifestazione di un sottostante adenocarcinoma primitivo di un'appendice cutanea o ghiandola vulvare sottocutanea.

PAGET SECONDARIO

- Ad adenocarcinoma rettale o anale.
- A neoplasia uroteliale.
- Altre localizzazioni.



PAGET PRIMITIVO

Di solito limitato all'epitelio ma può progredire verso un tumore invasivo (0-30%) .

Occasionalmente si può associare a una VIN.

(immunoistochimica CK20 -/ GCDFP15 +)

PAGET SECONDARIO

Necessità di ricercare altre neoplasie associate (colonsigmoidoscopia, ureterocistoscopia, RX torace, pielografia, mammografia, pap-test).

(immunoistochimica CK20 +/- GCDFP15 -)

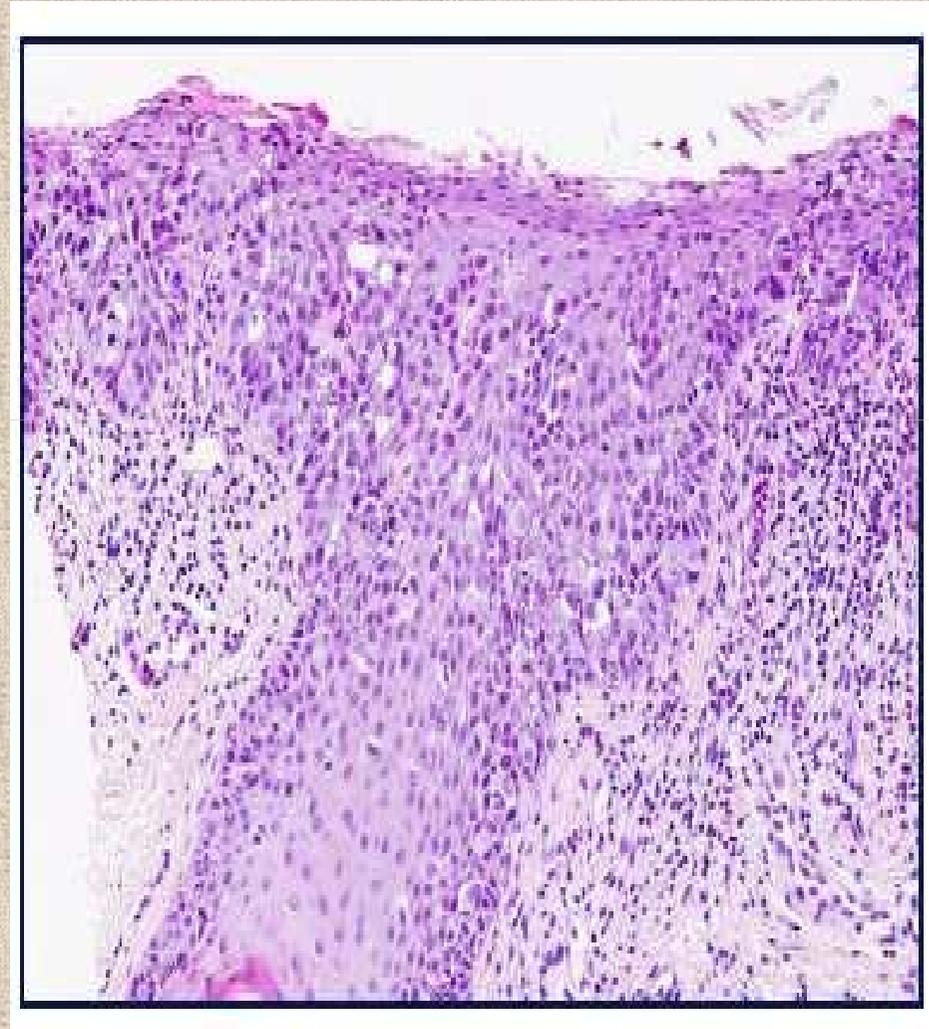


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

ISTOPATOLOGIA

Le cellule di Paget originano dalle ghiandole apocrine e dalle cellule staminali pluripotenti dei cheratinociti di vulva e perineo.

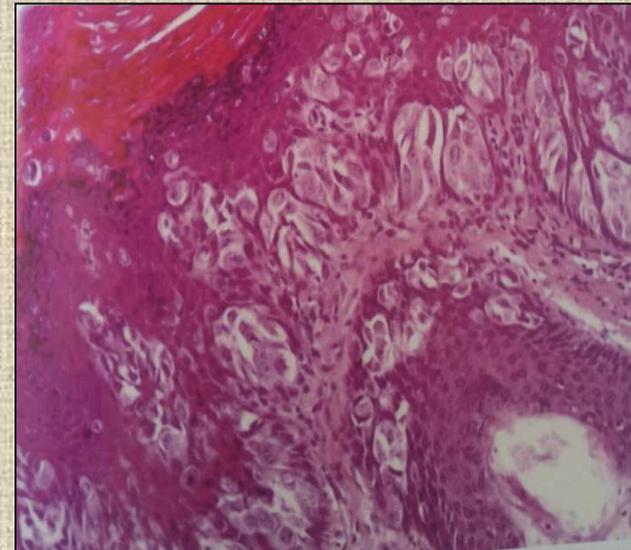
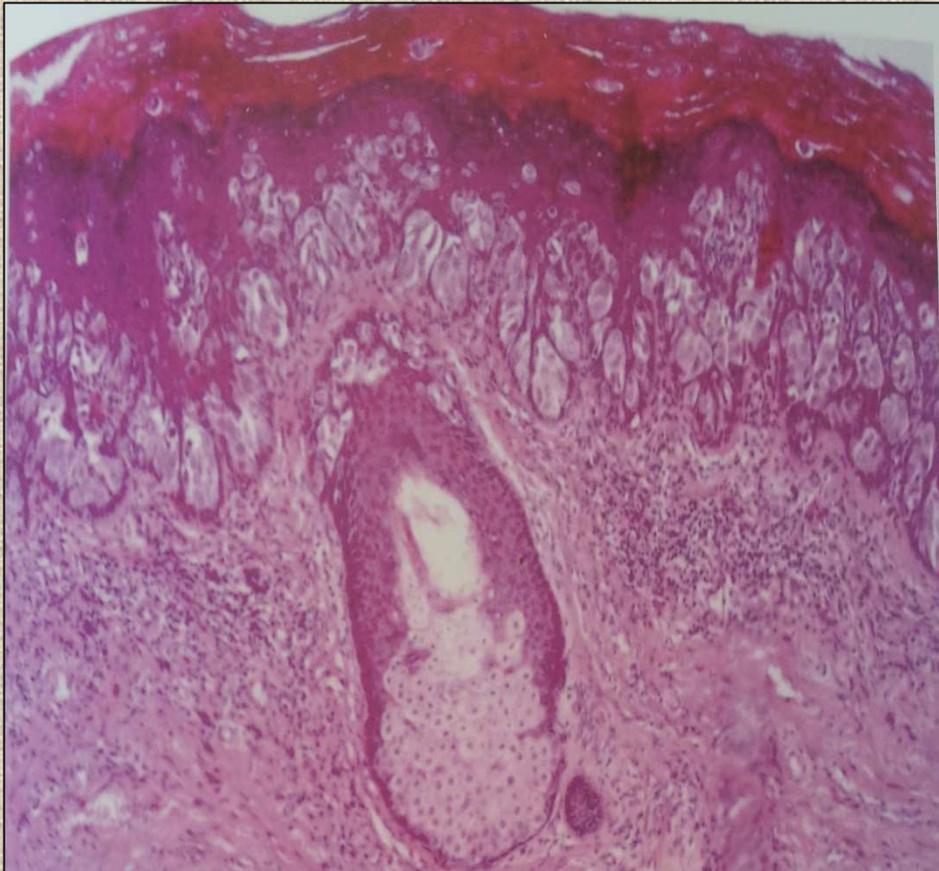
Microscopicamente sono elementi rotondi o poligonali di grandi dimensioni con abbondante citoplasma.





UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

ISTOPATOLOGIA

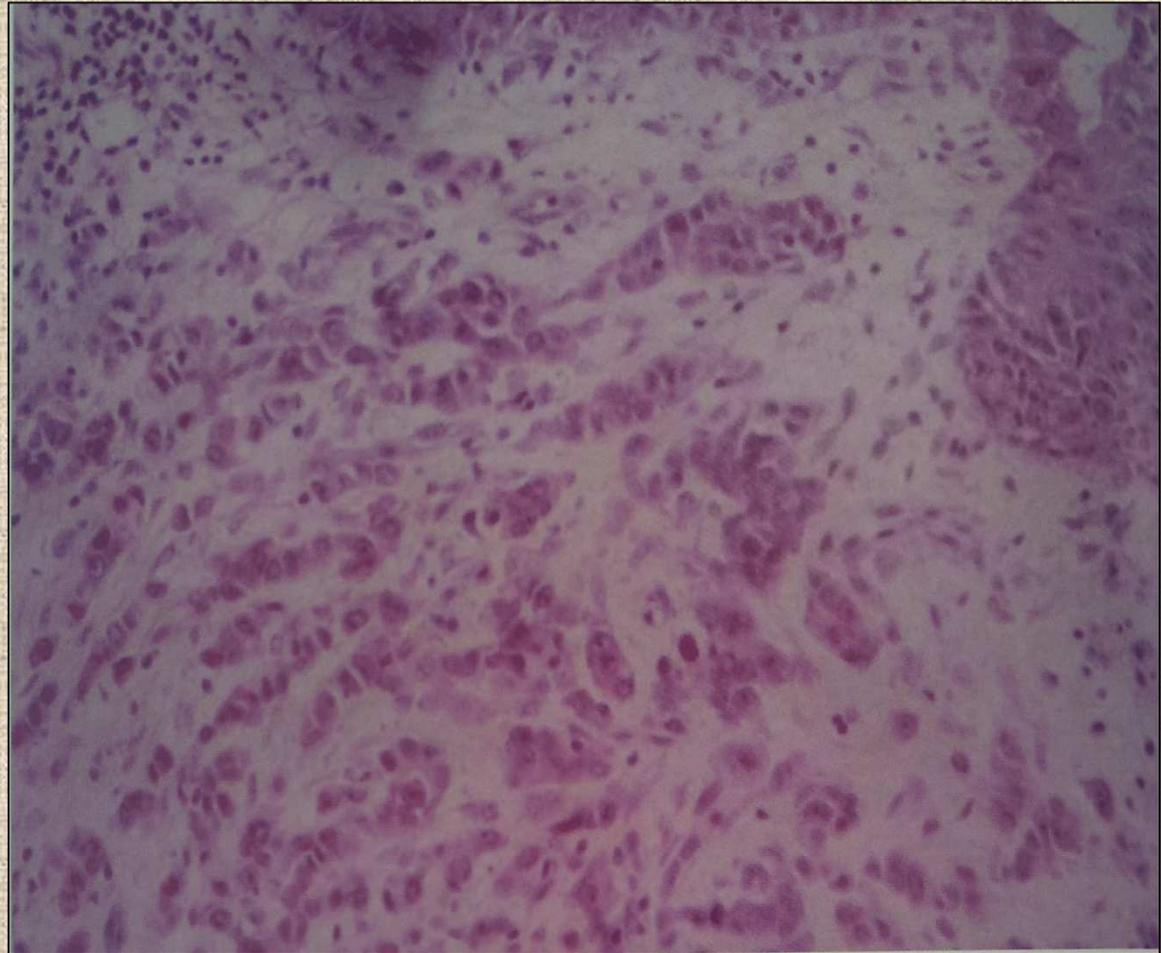




UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

ISTOPATOLOGIA

Nella **forma invasiva**, a differenza di quella intraepiteliale, la membrana basale risulta interrotta con gruppi di cellule di Paget che invadono lo stroma sottostante.





SINTOMATOLOGIA

- Prurito
- Bruciore
- Sanguinamento
- Edema
- Dolore
- Tumefazione



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

ASPETTI CLINICI

Le lesioni si presentano come placche rosse o brunastre, ben demarcate di dimensioni variabili.

Superficie eterogenea, zone biancastre o grigie con bordi leggermente rilevati.





UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

ASPETTI CLINICI

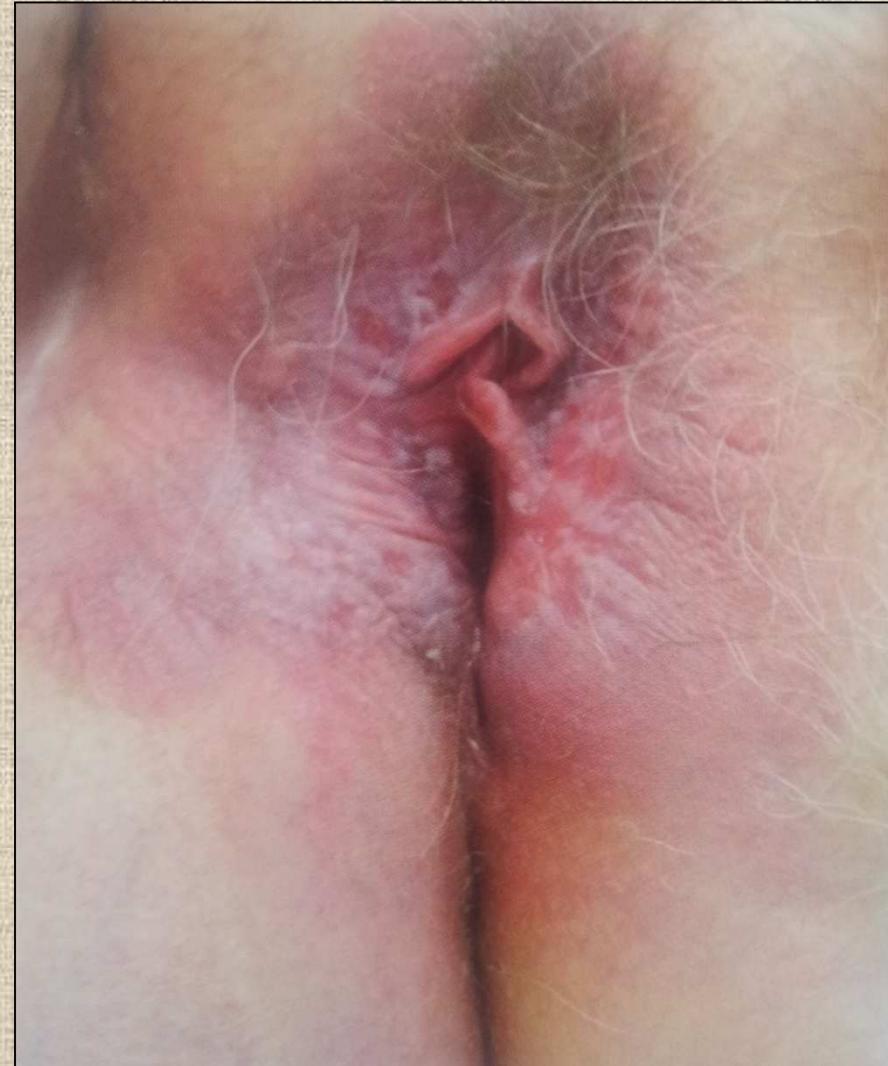
Si manifestano a livello delle grandi labbra e si diffondono in maniera centrifuga verso il pube, le pieghe inguinali, il perineo, la faccia interna delle cosce, regione perianale, piccole labbra ed eccezionalmente la vagina.





UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

ASPETTI CLINICI





UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

ASPETTI CLINICI





ASPETTI CLINICI



Nelle fasi avanzate
possono ulcerarsi,
diventare vegetanti,
sviluppare
linfadenopatie
locoregionali
metastatiche

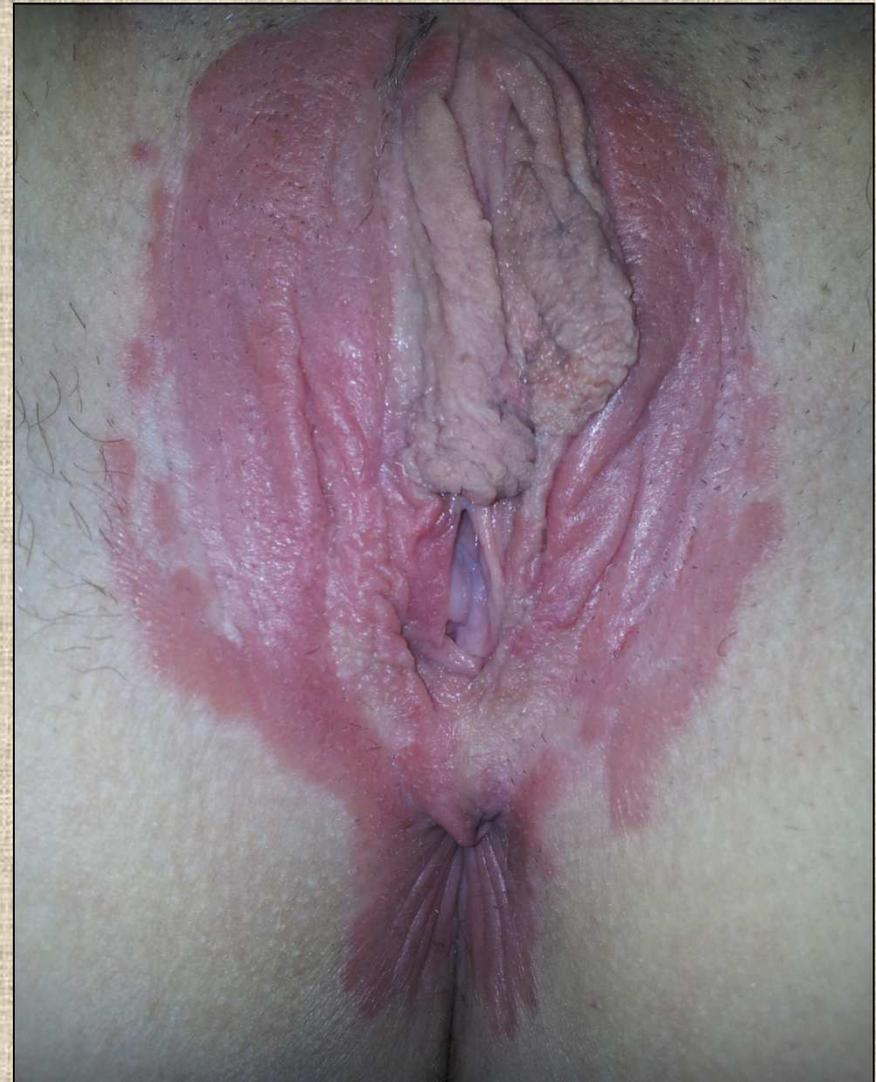


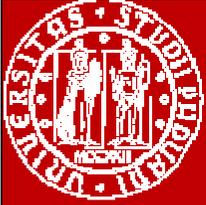
- Psoriasi
- Dermatiti eczematose
- Lichen sclerosus
- Dermatofitosi
- Dermatite seborroica
- Neoplasia squamosa intraepiteliale vulvare
- Candidiasi



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

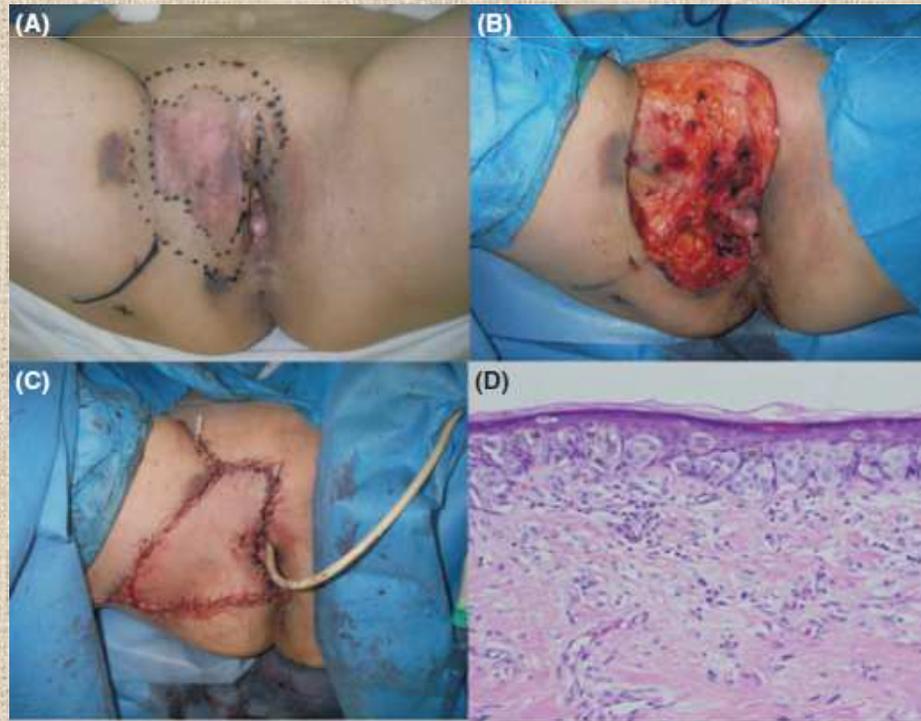




TRATTAMENTO

M. DI PAGET INTRAEPITELIALE

Escissione chirurgica \rightarrow Gold standard
con profondità che oltre il derma arriva alle
appendici cutanee e margini liberi $>1,5/2$ cm





PROBLEMATICHE RIGUARDO L'EXERESI CHIRURGICA

- Invasività
- Multifocalità della lesione
- Margini positivi e frequenza delle recidive
>50% (*Jones et. al*)
- Altamente mutilante



IMIQUIMOD

Modifica la risposta immunitaria stimolando la produzione di citochine, TNF α e INF α .

Agonista dei toll like receptors 7, stimola la naturale risposta immunitaria, inibisce le citochine TH2 iperespresse nel tumore cutaneo.

Può aumentare la migrazione delle cellule di Langherans, indurre l'apoptosi e inibire l'angiogenesi neoplastica.



- Feldmeyer et al.: su 17 pazienti , 15 hanno avuto risposta completa (trattamento da 6 a 24 mesi).
- Cohen et al.: raccomandano l' utilizzo 3 volte a settimana da 8 fino a 16 settimane.
- Sendagorta et al. :1 applicazione/die per 3 settimane, poi a giorni alterni per altre 3 settimane.
- Tamaka et al.: regressione locale completa nel 50% delle pazienti dopo 5 settimane di trattamento.
- Wang et al.: guarigione di recidiva dopo 6 settimane di trattamento.
- Anton et al.: dopo 25 settimane di trattamento non evidenza clinica di malattia.



CASE REPORT



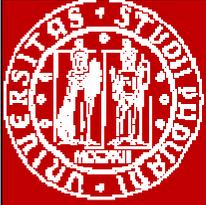
Case report di
Feldmeyer et al.

Applicazione di
Imiquimod ogni sera
per 18 settimane e
successivo controllo
dopo 3 mesi dalla fine
del trattamento



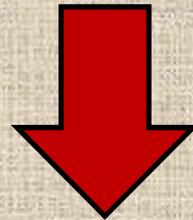
ALTRE TERAPIE

- Moho's micrographic surgery
- Terapia fotodinamica
- Radioterapia
- Chemioterapia (uso topico di bleomicina e 5FU)



TRATTAMENTO

M. DI PAGET CON INVASIONE STROMALE E FORME INVASIVE



Escissione vulvare fino alla fascia perineale media e linfadenectomia inguino femorale bilaterale.

Cattiva prognosi per l'elevato tasso di recidive a breve tempo (50%, range 20-100%) da 18 mesi a 15 anni.



CONCLUSIONI

- Esecuzione di biopsia nelle lesioni vulvari sospette
- Immunoistochimica dirimente nella distinzione di malattia primiva o secondaria
- Corretta classificazione di malattia per adeguato trattamento
- Follow up a lungo termine
- Indagare altre possibili localizzazioni della neoplasia.