

Papulosis Bowenoides

Papulosis Bowenoides

Natalia Hernández Mantilla

RESUMEN

La papulosis bowenoide es una enfermedad de transmisión principalmente sexual, producida por subtipos de papilomavirus humano (PVH) de alto potencial oncogénico. Se presenta en adultos jóvenes, su principal diagnóstico clínico diferencial es el condiloma acuminado, e histológico es la enfermedad de Bowen. Es una entidad que debe ser adecuadamente diagnosticada, tratada y seguida, pues a pesar de su comportamiento usualmente benigno, presenta todas las características histológicas de un cáncer *in situ*, con un pequeño potencial de invasión especialmente en pacientes inmunocomprometidos, e importante asociación con cánceres de cuello uterino.

Palabras clave: papulosis bowenoide (PB), enfermedad de Bowen, condiloma acuminado, papilomavirus humano (PVH).

DEFINICIÓN Y CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

Se ha utilizado este término para designar lesiones papulares, multicéntricas, localizadas en genitales y piel adyacente, con histología similar a la vista en la enfermedad de Bowen. Fue descrita inicialmente por Lloyd en 1970 como una enfermedad de Bowen pigmentada, multicéntrica; en 1977 Kopf y Bart se refieren a ella como un proceso independiente o papulosis bowenoide del pene¹; en 1978 Wade y colaboradores presentan 11 casos similares a los descritos anteriormente, y el año siguiente, con la recopilación de 34 casos con lesiones en genitales y posterior a la revisión de diferentes términos como acantosis con displasia, displasia bowenoide, liquen plano bowenoide, falso Bowen, atipia vulvar reversible y carcinoma *in situ* vulvar, le asignan el nombre de papulosis bowenoide de genitales, el cual fue ampliado posteriormente como papulosis bowenoide (PB) dada la observación de lesiones en piel extragenital²⁻⁴ y en la mucosa oral.⁵

En la actualidad, la PB se define como un carcinoma escamocelular *in situ*, de bajo grado de malignidad, que tiene predilección por el área genital.⁶

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Desde las primeras observaciones de la enfermedad se le implicó una posible etiología viral, debido a que se presentaba en pacientes con antecedentes de herpes simple genital recurrente y condilomas acuminados, o pacientes que habían requerido tratamientos con podofilina. Desde 1970 se implicó al virus como posible inductor de la enfermedad, porque con las técnicas diagnósticas de la época no era posible detectar partículas virales.

En la actualidad, se ha probado ampliamente el rol de los PVH en la etiología de la enfermedad, gracias a las técnicas de hibridación molecular con la detección del DNA viral. Los tipos más frecuentemente implicados son el PVH16, 18, 33, 31, 35 y 39, que han sido catalogados como de alto riesgo para el desarrollo de carcinogénesis y son encontrados en la enfermedad de Bowen⁵, en algunos cánceres vulvares y de pene, y en las neoplasias cervicales.⁶⁻¹¹

EPIDEMIOLOGÍA

La historia natural de la enfermedad no es bien conocida, puesto que sólo recientemente ha sido reconocida. Informes epidemiológicos actuales respecto a la PB no están disponibles, pero se considera que va en aumento,

Natalia Hernández Mantilla, Dermatóloga Docente Hospital Militar Central, calle 10 No. 11B-60 apto. 402, teléfono: 6200156, Bogotá, Colombia.
E-mail: laignelh@colomsat.net.co

Papulosis Bowenoide

dados los informes de casos cada vez más frecuentes, el aumento de las enfermedades inmunosupresoras en las cuales la PB es una causa de morbilidad importante, y la transmisión ocasional a partir de pacientes asintomáticos.

La ruta de contagio es el contacto sexual, aunque una escasa minoría puede ser transmitida por fomites debido a la alta resistencia del virus al ambiente, la desecación y la congelación. El período de incubación es variable, de meses a años, siendo a veces imposible detectar la fuente de contagio. Afecta principalmente a adultos jóvenes.^{6,11} Se presenta con más frecuencia en mujeres embarazadas y durante el puerperio. Su comportamiento es más agresivo en pacientes inmunosuprimidos, siendo en ellos de peor pronóstico.^{6,9}

Se ha encontrado displasia cervical en el 70% de pacientes con PB.⁷ El 53-70% de las compañeras sexuales de los hombres con PB tienen PVH en el cérvix, algunas con desarrollo de displasias severas o carcinoma *in situ*; curiosamente, el compromiso vulvar en estas pacientes es mínimo, relacionándose con la resistencia relativa de la vulva a los PVH oncogénicos.⁷ Los compañeros sexuales de mujeres afectadas por PB presentan con menos frecuencia lesiones clínicas, pero pueden ser portadores asintomáticos del PVH.

La alta frecuencia de transformación maligna en cérvix en relación con el pene puede explicarse por la adición de

factores cocarcinógenos y la susceptibilidad de la célula huésped, siendo la zona de unión entre endo y exocérvix particularmente frágil.^{7,8}

El riesgo de transformación maligna está especialmente ligado a los PVH 16 y 18, mientras que los tipos 6 y 11 son marcadores de lesiones benignas, principalmente del tipo condiloma acuminado. En un estudio de 84 condilomas anogenitales, se encontró que todos los condilomas acuminados se relacionaban con serotipos 6 y 11, los condilomas planos con los 6 y 11, cuando había atipia leve, y con el 16, cuando se trataba de atipia severa, y las lesiones pigmentadas de papulosis bowenoide se asociaban con el PVH 16.⁸

En ocasiones se puede presentar infección mixta con PVH 6 y 11, observándose simultáneamente condiloma acuminado.⁷ Uno de los casos más jóvenes informado es el de un paciente de 2 años, quien presentaba además dermatitis atópica severa como asociación casual. La vía de transmisión probable a esta edad es por contacto sexual, perinatal, postnatal o indirecto con fomites contaminados.¹¹⁻¹⁴

CLÍNICA

Esta enfermedad afecta a adultos jóvenes sexualmente activos. Macroscópicamente pueden observarse diferentes tipos clínicos (Figura 1 y 2), a saber:



Figura 1. Placa formada por pápulas hiperpigmentadas, pardo-grisáceas coalescentes, planas cubriendo cara interna del labio mayor.



Figura 2. Acercamiento de placa anterior, con bordes bien definidos y superficie rugosa.

Papulosis Bowenoides

1. Clásicos: máculas eritematosas localizadas en mucosa, pápulas planas, pequeñas, violáceas, de apariencia liquenoide, principalmente en el cuerpo del pene o labios mayores y menores, lesiones leucoqueratósicas, formas exofíticas papilomatosas en piel perianal y perineal.^{10,11}
2. Atípicas: placa papilomatosa que plantea diagnóstico diferencial con la papilomatosis fisiológica de la mujer, la tipo verruga seborreica y la forma subclínica que puede ser visualizada con la prueba del ácido acético al 3%.^{11,15}
3. En pacientes inmunosuprimidos: forma difusa y rápidamente progresiva que sobreviene sobre un terreno particular como embarazo, diabetes mellitus, pacientes con VIH, pacientes trasplantados o con otras formas de inmunosupresión. Estas lesiones presentan un pronóstico peor.¹⁶⁻¹⁹

Las lesiones se localizan en glánde, cuerpo del pene y región perineal^{19,20}; igualmente en labios mayores y menores, clítoris, pliegues inguinales y región perianal; puede presentarse como dispareunia o prurito anal.²¹ Existen igualmente informes de localización en piel no perigenital, principalmente en boca y manos²²⁻²⁵, un reporte de PB en área mentoniana²⁶ y un caso de PB lineal de genitales que se sugiere secundaria a fenómeno de Koebner.

La escuela francesa sugiere incluir la PB dentro de la clasificación de las displasias vulvares de la siguiente forma:

1. PB en mujer joven, generalmente en la segunda década, es la más frecuente, altamente polimórfica que puede involucionar espontáneamente, con una transformación maligna a corto o mediano plazo, rara, y que requiere tratamiento conservador.
2. PB extensa en placas, en mujer joven, asociada con neoplasia intraepitelial cervical en el 85% de los casos e inmunodeficiencia en el 30%. Es menos frecuente y tiene alto riesgo de transformación maligna. El tratamiento no está totalmente definido, pero debe ser lo más conservador posible.
3. Enfermedad de Bowen en mujer menopáusica, con posibilidad de presentar cáncer invasivo en 10-30% de los casos. La excisión quirúrgica es requerida.²⁷ Esta clasificación propuesta no es aceptada aún en la literatura anglosajona.

Los diagnósticos clínicos diferenciales son variados, principalmente condiloma acuminado, pápulas perladas del

pene, liquen plano, balanitis plasmocitaria de Zoon, liquen escleroso y atrófico, psoriasis, nevus, verrugas seborreicas y papilomatosis fisiológica.^{4,28}

La diferenciación más difícil se plantea con la primera entidad por la similitud en cuanto a edad media de presentación, compromiso multifocal y recidiva posterior al tratamiento.¹¹ La diferenciación clínica con la enfermedad de Bowen de genitales se realiza teniendo en cuenta la mayor edad de los pacientes, en ésta última, el hallazgo de una lesión solitaria no pigmentada, y curso lento progresivo sin tendencia a la remisión espontánea.⁹

HISTOPATOLOGÍA

La PB llena todos los criterios de carcinoma escamocelular *in situ*, como son la desorientación celular, pérdida de la arquitectura epitelial, presencia de células escamosas atípicas multinucleadas hiperromáticas, células disqueratóticas, aumento de figuras mitóticas y mitosis anormales conservando la integridad de la membrana basal. Presenta algunas características observadas en el condiloma acuminado, como son la hiperplasia epidérmica, papilomatosa, hipergranulosis focal con algunas células vacuoladas (coilocitos) en la capa granular, capilares tortuosos en la dermis papilar y un infiltrado linfohistiocitario en la dermis superficial.¹⁰ (Figura 3). Comparte con la enfermedad de

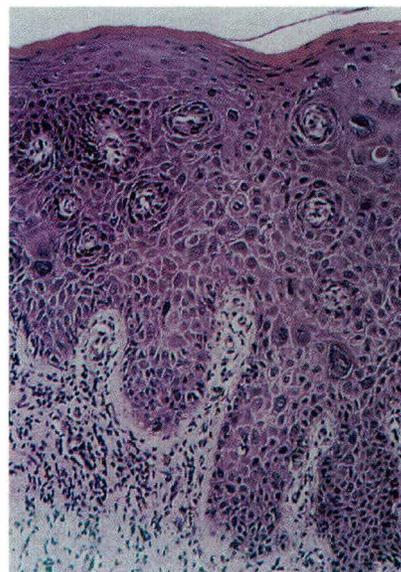


Figura 3. Hiperplasia epidérmica con presencia de queratinocitos displásicos.

Papulosis Bowenoide

Bowen la presencia de aneuploidia.⁹ Sin embargo, recurriendo a sofisticadas técnicas de comparación y tamaño nuclear, mediante técnicas morfométricas y midiendo índices de atipia nuclear, se han detectado diferencias importantes entre la enfermedad de Bowen y la PB.²⁹

Morfológicamente se encuentran 3 patrones de crecimiento:

1. Plano
2. Papilar endofítico
3. Papilomatoso exofítico.

No se ha establecido una correlación entre los patrones de crecimiento histológico y la apariencia macroscópica de las lesiones, al igual que con el curso de la enfermedad y los hallazgos virológicos. En el hombre es más frecuente el patrón de crecimiento plano.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Se requiere una historia clínica completa, en búsqueda de otras enfermedades sexualmente transmisibles, así como hábitos sexuales. Para las mujeres es importante verificar historia citológica y fecha del último examen.

El examen físico debe incluir genitales y área perigenital, área perianal, examen oral y examen de la superficie cutánea general. Los pacientes con prácticas sexuales anales requieren anoscopia. Los compañeros sexuales deben ser examinados para descartar lesiones, puesto que el autoexamen no es confiable.³⁰

La prueba utilizando ácido acético al 3% sigue siendo aceptada por algunas escuelas^{8, 11, 15}; consiste en la aplicación con aplicador de algodón del ácido sobre la superficie genital y después de 5 minutos, contando con adecuada luz y magnificación, permite detectar áreas acetoblancas que corresponderían a áreas subclínicas de infección. Sin embargo, hay controversias, puesto que no se han definido parámetros respecto a su valor diagnóstico.³⁰

Posteriormente debe practicarse la biopsia de la lesión para el examen histopatológico. La demostración de partículas virales por microscopía electrónica no es un método confiable, debido a que éstas son escasas o ausentes.⁷ Con miras a la detección viral, se practican técnicas de hibridación molecular con Southern Blot y Dot Blot, y el

método de amplificación por reacción en cadena de la polimerasa.

TRATAMIENTO

Considerando la historia natural de la enfermedad, con posibilidad de regresión espontánea y mínima progresión a carcinoma invasivo, el tratamiento debe ir enfocado a destruir la lesión evitando resecciones agresivas y deformantes. Los tratamientos actuales incluyen 5-fluorouracilo al 5%, crioterapia, interferón, electrocirugía, excisión y láser cirugía.

El 5-fluorouracilo tópico puede reducir el tamaño de las lesiones y presentar una regresión transitoria, con una tasa de curación <10%⁹; sin embargo, existen otros estudios que soportan su utilización como tratamiento profiláctico de recaídas.¹¹ Actualmente se están llevando a cabo trabajos con inyección intralesional de 5-fluorouracilo unido a epinefrina y colágeno bovino, que parecen ser promisorios.³⁰

El uso de retinoides ha sido reportado aisladamente.^{2, 31} Tal es el caso de la utilización del retinoide aromático RO109359, por vía oral a dosis de 1 mg/k/día.^{2, 3, 31}

La respuesta al interferón tópico es variable; algunos informes indican una mayor efectividad del interferón gama intermitente o continuo.^{32, 33} En un informe de 12 pacientes, a quienes se les administró interferón gama por vía subcutánea, 4×10^6 UI por dosis, se asignaron 3 grupos de 4 pacientes cada uno; al primer grupo se le aplicó 3 dosis semanales durante 13 semanas, al segundo grupo cuatro ciclos de 6 semanas consistentes en 5 dosis los días 1, 3, 5, 7 y 9; al tercer grupo 6 ciclos de 4 semanas con una dosis un solo día del ciclo. Después de 26 semanas se observó que 3 de los 4 pacientes del primer grupo respondieron, mientras que en los otros 2 grupos solo 1 respondió, sugiriendo mayor efectividad en el tratamiento continuo respecto al intermitente.³²

El interferón beta disminuye la posibilidad de recaída.⁶

El interferón alfa 2a, a dosis de 3×10^6 UI semanales, durante 3 meses, continuando con dosis de 5×10^6 UI por semana, logró remisión del 50% de las lesiones en una paciente con leucemia de células velludas.¹⁶

El método de elección actual es el láser. Se ha utilizado el NdYAC y el de CO₂, con excelente cicatrización, aunque continúa la posibilidad de recaída.^{9, 34, 35}

Papulosis Bowenoide

Hay también un informe reciente respecto a la utilización de cidofovir tópico al 0.4% en crema 2, veces al día por 5 días consecutivos, repitiéndolo cada 15 días, con mejoría luego del tercer ciclo, y muy buena tolerancia en un paciente con HIV y sin recaída en el seguimiento.³⁶

Un tratamiento muy agresivo, especialmente en mujeres, puede llevar a destrucción excesiva tisular, cicatrices y, en casos extremos, dolor vulvar crónico y disfunción sexual.

La recidiva puede presentarse con cualquier tratamiento utilizado, teniendo en cuenta la persistencia del genoma viral a pesar de la ausencia de lesión clínica e histológica.^{34, 35}

PRONÓSTICO

La historia natural de la enfermedad aún no está bien determinada; la PB puede regresar espontáneamente, después del parto o después de la resección de algunas lesiones. El curso de la enfermedad tiende a ser largo, con un promedio de duración entre 2.4 años en hombres y 3.6 en mujeres, y algunos casos de más de 10 años de evolución.⁷ Los informes de evolución a cáncer invasivo varían de 2.6%³⁴ hasta 10% en pacientes inmunosuprimidos.⁹ Un factor pronóstico importante es la edad,

personas >40 años presentan mayor riesgo de invasión.⁷ La comprobación del virus presente en lesiones subclínicas y de su larga latencia hace necesario un seguimiento a muy largo plazo del paciente y su pareja sexual, pues se han encontrado virus en el collarite periférico de una mucosa clínica e histológicamente sana.⁹ Dada la alta asociación con neoplasias de cuello uterino, las pacientes o compañeras sexuales de hombres con PB deben tener seguimiento citológico frecuente.⁷

SUMMARY

Bowenoid papulosis is mainly transmitted sexually and it is caused by a type of human papilloma virus (HPV) with a high oncogenic potential. It presents mainly in young adults, and its principal clinical and histologic differential diagnoses are *condyloma acuminatum* and Bowen's disease, respectively. This entity must be adequately diagnosed, treated and followed because, despite its benign behavior, it has all the histologic characteristics of a cancer *in situ* with a small potential for invasion especially in immunocompromised patients.

Key words: Bowenoid papulosis (BP), Bowen's disease, *condyloma acuminatum*, human papilloma virus (HPV).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kopf A, Bart R. Multiple bowenoid papules of the penis: A new entity? *J Dermatol Surg Oncol* 1977; 3:265-269.
2. Yebra I, Rodríguez A, Hernández I, et al. Papulosis bowenoide. *Med Cut Ibero Lat Am* 1975; 13:151-155.
3. Jaimovich I, Bermeo IG, Zeitlin E. Papulosis bowenoide. *Med Cut Ibero Lat Am* 1983; 11:89-94.
4. Rodríguez G. Papulosis bowenoide genital. *Act Med Col* 1981; 6:241-249.
5. McGrae JD, Greer CE, Manos MM. Multiple Bowen's disease of the fingers associated with human papilloma virus type 16. *Int J Dermatol* 1993; 32:104-107.
6. Majewski S, Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 33:659-685.
7. Obalek S, Jablonska S, Beaudenon S, et al. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: Risk of the cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:433-444.
8. Guillet G. Papillomavirus, Papulose Bowenoide, dysplasie et cancer du col. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115:515-517.
9. Barraso R. La papulose Bowenoide. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 117:401-403.
10. Gross G, Hagerdorn M, Ikenberg H, et al. Bowenoid Papulosis. *Arch Dermatol* 1985; 121:858-863.
11. Leibowitch L, Belilovsky D. Infections a papillomavirus. En: Lessana-Leibowitch, Beilovsky, editors. *Pathologie Vulvaire de Département de Dermatologie, groupe hospitalier Cochin-Tarnier, Paris* 1995.

Papulosis Bowenoides

12. Sweidan NA, Salman SM, Saynoun ST, et al. Linear bowenoid papulosis of the genitalia. A possible koebner phenomenon. *Int J Dermatol* 1990; 29:430-431.
13. Halasz C, Silvers D, Crump CP. Bowenoid papulosis in a three-year-old girl. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:326-330.
14. Breneman DL, Lucky AW, Ostrow RS, et al. Bowenoid papulosis of the genitalia with human papillomavirus DNA type 16 in an infant with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1985; 2:297-301.
15. Champion MJ. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Dermatol Clin* 1991; 9:235-249.
16. Sato KC, Furuta Y, Takasu T, et al. Triple cancers in the urogenital area of a patient with aplastic anemia. *J Dermatol* 1992; 19:362-369.
17. Feldman SB, Sexton FM, Gleen JD, et al. Immunosuppression in men with bowenoid papulosis. *Arch Dermatol* 1989; 125:651-654.
18. Lebbe C, Rybojad M, Ochonisky S, et al. Extensive human papillomavirus-related disease (Bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma) in a patient with hairy cell leukemia: Clinical and immunological evaluation after interferon trial. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:644-666.
19. Edvrad S, Kanitakis J, Chardonnet Y, et al. External anogenital lesions in organ trasplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. *Arch Dermatol* 1997; 133:175-178.
20. Massesa JM, Schawartz RA, Lambert WC. Bowenoid papulosis in a penile epidermal inclusion cyst. *Br J Dermatol* 1987; 116:237-239.
21. Carpenter-Kling JT, Jacyk MK. Anogenital flat papules. *Arch Dermatol* 1994; 130:1311-1314.
22. Fader DJ, Stoler MH, Anderson TF. Isolated extra-genital HPV-thrities group positive bowenoid papulosis in an AIDS patient. *Br J Dermatol* 1994; 131:577-580.
23. Rudlinger R, Grob R, Yu Y, et al. Human papillomavirus 35 positive bowenoid papulosis of the anogenital area and concurrent human papillomavirus 35 positive verruca with bowenoid dysplasia of the periungueal area. *Arch Dermatol* 1989; 125:655-659.
24. Lookingbill DP, Kreider JW, Howett MK, et al. Human papillomavirus type 16 in bowenoid papulosis, intraoral papillomas and squamous cell carcinoma of the tongue. *Arch Dermatol* 1987; 123:363-368.
25. Kossow AS, Cotelingan JD, MacFarland F. Bowenoid papulosis of the penis. *J Urol* 1981; 125:124-125.
26. Olhoffer IH, Davidson D, Longley J, et al. Bowenoid papulosis secondary to human papillomavirus type 16. *Br J Dermatol* 1999; 140(4):761-762.
27. Paniel BJ, Haddad B, Berville-Levy S. Vulvar dysplasia. *Rev Prat* 1997; 47:1679-1683.
28. Wade TR. Bowenoid papulosis. En: Griedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MW, Baker D (eds). *Cancer of the Skin*. Philadelphia, Saunders 1991:95-100.
29. Olemans C, Pierard-Fanchimont C, Dekvenne P, et al. Comparative karyometry in Bowen disease and bowenoid papulosis. Derivation of a nuclear atipya index. *Anal Quant Cytol Histol* 1994; 16:284-289.
30. Beutner KR. Human papilloma virus infection of the vulva. *Seminars in Dermatology* 1996; 15:2-7.
31. De Mari F, Rampen FH, van Everdingen JJ. Etretnate in bowenoid papulosis. *Lancet* 1982; 1:1027.
32. Gross G, Roussaki A, Papendick U. Efficacy of interferons on bowenoid papulosis and other precancerous lesions. *J Invest Dermatol* 1990; 95:152S-157S.
33. Belilovski C, Lessana-Libowitch M. Maladie de Bowen et papulose bowenoide: donnes cliniques, virologiques et evolutives comparatives. *Contracept Fertil Sex* 1993; 21:231-236.
34. Landthaler M, Haina D, Brinner R, et al. Laser therapy of bowenoid papulosis and Bowen's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12:1253-1257.
35. Lassus J, Happonen HP, Niemi KM, et al. Carbon dioxide laser therapy cures macroscopic lesions, but viral genome is not eradicated in men with therapy resistant HPV infection. *Sex Transm Dis* 1994; 21:297-302.
36. Descamps B, Duval X, Grossin M, et al. Topical cidofovir for bowenoid papulosis in an HIV infected patient. *Br J Dermatol* 2001; 144(3):642-3.