

# Papulosis bowenoide en pene

## Dos casos con buena respuesta a crioterapia

María Lourdes Alcaide Carrascosa<sup>1</sup>, Jaime Javier Pérez Wilson<sup>2</sup> y Alex Castro<sup>3</sup>

### RESUMEN

La papulosis bowenoide es un carcinoma espinocelular *in situ* de bajo grado que se observa mayormente en genitales. El agente etiológico es el virus del papiloma humano. Existen múltiples opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas pero debería ser tratado de forma conservadora. Presentamos dos casos de papulosis bowenoide tratados exitosamente con crioterapia.

**Palabras clave:** papulosis bowenoide, HPV, crioterapia

### ABSTRACT

#### Bowenoid papulosis in penis. Two cases with favorable response to cryotherapy

Bowenoid papulosis is a low grade squamous cell *in situ* carcinoma. It is usually seen in genitales. Etiologic agent is the human papilloma virus. There are many treatments available but it should be treated conservatively. Two cases of bowenoid papulosis with good response to cryotherapy are reported.

**Key words:** bowenoid papulosis, HPV, cryotherapy

### ► INTRODUCCIÓN

La **papulosis bowenoide** es un carcinoma espinocelular *in situ* de bajo grado que se caracteriza por la presencia de múltiples máculas o, más frecuentemente, pápulas de pocos milímetros que pueden confluir formando placas color piel o marrón-violáceas, de aspecto aterciopelado o hiperqueratósico. Generalmente se observan en genitales pero hay casos descritos en otros sitios. El agente etiológico es el virus del papiloma humano (human papilloma virus – HPV), sobre todo el serotipo 16, aunque otros han sido implicados. Es considerado un carcinoma *in situ*, con baja probabilidad de progresión a carcinoma espinocelular invasor (aproximadamente de 1 a 2,6%)<sup>1</sup>, por ello debería ser tratado de forma conservadora. Presentamos dos casos que fueron tratados con crioterapia con respuesta favorable a la misma.

### ► CASOS CLÍNICOS

**Caso 1:** Paciente de sexo masculino, de 31 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, oriundo de Colombia, que consultó por presentar pápulas eritematosas en glande y cuerpo balánico de aspecto verrugoso, con borde definido, asintomáticas (Fig. 1). Refería 4 meses de evolución. Se realizó toma de **biopsia** que informó mucosa revestida por epitelio escamoso con hiperqueratosis y acantosis irregular. Se observó proliferación intraepitelial de queratinocitos con núcleo ovoide, algunos vesiculosos con atipia leve a moderada y pérdida de la polaridad, múltiples figuras mitóticas, formas multinucleadas y algunos disqueratinocitos. Hallazgos compatibles con papulosis bowenoide. Se solicitó PCR para tipificación de virus de papiloma humano (human papilloma virus – HPV) en tejido, la cual informó positivo para HPV 16 y 6.

<sup>1</sup> Médica dermatóloga pasante

<sup>2</sup> Médico dermatólogo de planta

<sup>3</sup> Médico dermatólogo

Servicio de Dermatología. Clínica Alemana, Santiago de Chile, Chile

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: lourdesalcaidec@hotmail.com

Se realizó **tratamiento con crioterapia** aplicando tres sesiones de la misma, logrando así la desaparición completa de las lesiones.

**Caso 2:** Paciente masculino, de 19 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos, con hábito sexual promiscuo. Consultó por presentar múltiples pápulas verrucosas confluentes sobre prepucio y glande (Fig. 2), de seis meses de evolución, que habían permanecido estables. Se planteó el diagnóstico clínico de papulosis bowenoide verrugosa. La **biopsia** de la lesión fue concordante (Fig. 3) y la genotipificación fue positiva para HPV 16.

Se manejó con un **ciclo de crioterapia**, durante 15 segundos, alcanzando una resolución completa de la lesión (Figura 4).

En los dos casos se solicitó serología para HIV, con resultados negativos.

## ► COMENTARIO

La **papulosis bowenoide** fue descrita por primera vez en 1977 por Kopf y Bart. Es una rara neoplasia intraepitelial de bajo grado que se da mayormente en el área anogenital, aunque a veces ha sido observada en otros sitios como cavidad oral, periungueal, cuello<sup>2</sup> o en pezones<sup>3</sup>.

Es causada por una infección por el virus HPV principalmente serotipo 16, aunque el 18, 31, 33, 39 y 52 han sido también implicados. Estudios de hibridación molecular han demostrado presencia de ADN del VPH en el 60-90%<sup>4</sup>.

El VPH pertenece a la familia de los *Papillomaviridae*. Los viriones alcanzan las células basales no diferenciadas a través de microabrasiones de la piel o mucosa. Los oncogenes virales E6 y E7 modifican el ciclo celular. Estos actúan inhibiendo pRb, y degradando p53 (genes supresores tumorales) y dan como resultado la proliferación descontrolada de las células infectadas por el virus que, asociado al efecto anti-apoptótico resultante de la inactivación de p53, es una potente combinación oncogénica.

**Clínicamente** se caracteriza por la presencia de pequeñas pápulas que pueden confluír formando placas bien delimitadas de color rosado, marrón-grisáceo o violáceo, de aspecto aterciopelado en área ano-genital. Se observa en personas sexualmente activas entre los 20 y 40 años y es de igual incidencia en ambos sexos<sup>1</sup>. En hombres se puede observar en cuerpo de pene y glande; en la mujer generalmente es una enfermedad multifocal con pápulas o placas distribuidas en el área vulvar. Es de destacar que de acuerdo al área que afecte, si es semimucosa o piel queratinizada, observamos algunas variaciones en la presentación clínica, siendo las lesiones más planas y más rojizas en semimucosas y más verrugosas en áreas de piel más queratinizada. En nuestros pacientes pudimos observar dos tipos clínicos distintos, uno papular (caso 1) y otro hiperqueratósico (caso 2).

En la **histología** podemos observar la presencia de desorganización de todo el epitelio, con coilocitos, multinucleación, mitosis atípicas, pleomorfismo celular y nuclear, cromatina irregular, incontinencia pigmentaria, e hiperqueratosis y paraqueratosis. Desde 1993 se clasifica en

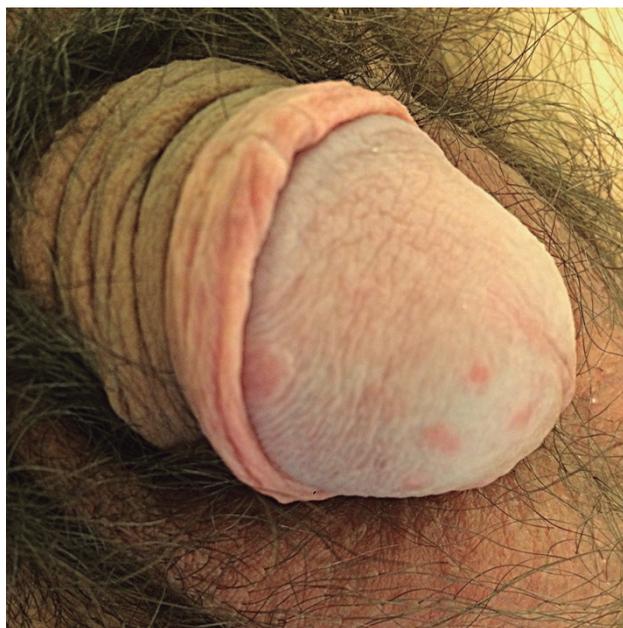


Fig. 1: Pápulas eritematosas en glande y surco balanoprepucial.

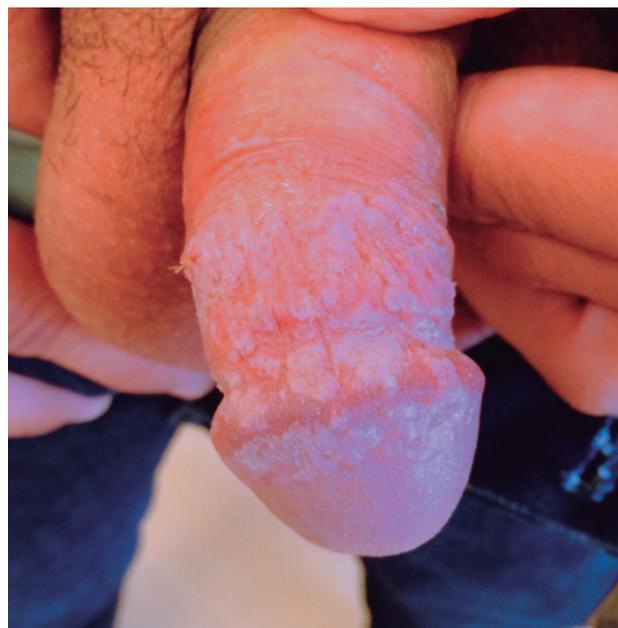


Fig. 2: Pápulas verrugosas en glande y surco balanoprepucial.

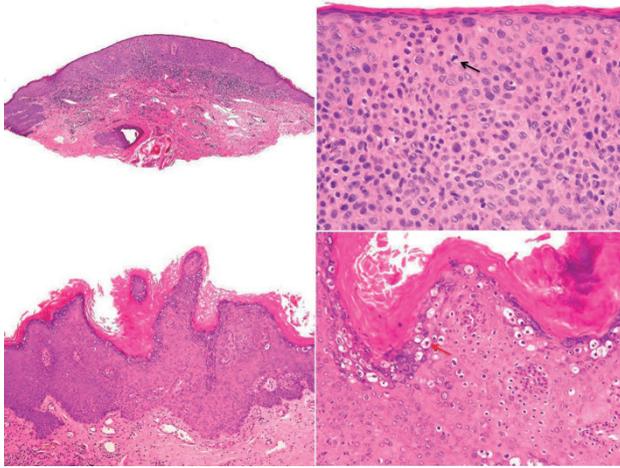


Fig. 3: Histopatología (Hematoxilina-eosina): Se observa hiperqueratosis compacta, paraqueratosis, hipergranulosis, coilocitos en el estrato granuloso (flecha roja). Acanthosis con proliferación de queratinocitos atípicos. Pérdida del gradiente de maduración, anisocariosis, núcleos hiper cromáticos. Figuras mitóticas atípicas (flecha negra).



Fig. 4: Respuesta completa tras una sesión de crioterapia.

3 subtipos histológicos: basaloide, verrugoso y escamoso queratinizante. La hibridación para HPV es más frecuentemente positiva en los basaloideos y verrugosos (50-85%) y es más raro en los escamosos queratinizantes (4-22%)<sup>4</sup>.

Su curso evolutivo generalmente es benigno, pudiendo progresar a carcinoma invasor en 1-2,6% de los casos<sup>1</sup> o incluso tener regresión. La resolución espontánea se observa mayormente en mujeres en asociación con emba-

razo o parto, donde linfocitos CD4+ y CD8+ podrían jugar un rol en el proceso de regresión, pero se necesitan más estudios sobre el sistema inmunológico cutáneo para saberlo<sup>5</sup>.

Como en otros carcinomas cutáneos, la inmunosupresión mantenida que sufren los pacientes trasplantados o los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana desempeña un papel fundamental en el aumento del riesgo de padecer papulosis bowenoide, así como favorece la progresión a carcinoma invasor<sup>6</sup>. Se ha visto que la proteína Tat del HIV-1 favorece el potencial replicativo de las células infectadas con HPV y aumenta expresión de oncogenes<sup>7</sup>.

Algunos autores postulan al tabaquismo como factor importante para la progresión y para la posibilidad de presentar enfermedad multicéntrica en mujeres. De acuerdo a estos estudios, la mujer que continúa fumando luego del tratamiento tiene 30 veces más posibilidad de tener enfermedad vulvar persistente<sup>8</sup>.

Existen muchos **tratamientos** propuestos, desde cirugía, electrocoagulación, láser (CO<sub>2</sub>, Nd:YAG), terapia fotodinámica y crioterapia<sup>8</sup>, como la aplicada en nuestros pacientes, obteniendo buena respuesta. Han sido propuestos tratamientos tópicos más conservadoras como 5 fluorouracilo, podofilino, imiquimod y ácido retinoico<sup>1, 8</sup>. Recientemente hay casos descritos con buena respuesta a retinoides orales en asociación con imiquimod tópico<sup>6</sup>. En los pacientes con HIV y papulosis bowenoide debería indicarse la terapia antirretroviral<sup>9</sup> junto con el tratamiento de la misma.

Actualmente no existen estudios que comparen la eficacia de los tratamientos médico y quirúrgico. La papulosis bowenoide en pene, como en los casos presentados, debido a su bajo potencial de transformación a carcinoma infiltrante, debería ser tratada de forma conservadora, ya sea con crioterapia o imiquimod tópico. Es necesario tener un plan de seguimiento estricto, controlando la posible recurrencia de la enfermedad después de la finalización del tratamiento; si esto ocurre, las opciones quirúrgicas deben ser consideradas<sup>10</sup>.

## ► BIBLIOGRAFÍA

1. Kutlubay, Z.; Engin, B.; Zara, T.; Tuzun, Y.: Anogenital malignancies and premalignancies: facts and controversies. **Clin Dermatol** 2013; 31: 362-373.
2. Nayak, S.U.; Sheno, S.D.; Bhat, S.T.; Shivamurthy, A.: Bowenoid papulosis. **Indian J Sex Transm Dis** 2015; 36: 223-225.
3. Lee, H.J.; Shin, D.H.; Choi, J.S.; Kim, K.H.: A case of isolated bowenoid papulosis of the nipple. **Ann Dermatol** 2014; 26: 381-384.
4. De La Rosa, J.H.; Valdés, C.; Ibañez, T.; Usandizaga, J.M.: Papulosis bowenoide: a propósito de un caso. **Clin Invest Gin Obst** 2003; 30: 347-350.
5. Feng, J.; Wu, F.; Liu, F.; Deng, D.; Chen, J.; Zeng, M.; Kong, Q.; Sang, H.: Spontaneous regression of bowenoid papulosis. **Dermatol Online J** 2013; 19 (5): 18185.
6. Lim, J.H.; Lim, K.S.; Chong, W.S.: Dramatic clearance of HIV-associated bowenoid papulosis using combined oral acitretin and topical 5% imiquimod. **J Drugs Dermatol** 2014; 13: 901-902.
7. Al-Dawsari, N.A.; Raslan, W.; Dawamneh, M.F.: Pigmented Bowen's disease of the penis and scrotum in a patient with AIDS. **Dermatol Online J** 2014; 20 (4): 22337.

8. Campione, E.; Centonze, C.; Diluvio, L.; Orlandi, A.; Cipriani, C.; Di Stefani, A.; Piccione, E.; Chimenti, S.; Bianchi, L.: Bowenoid papulosis and invasive Bowen's disease: a multidisciplinary approach. **Acta Derm Venereol** 2013; 93: 228-229.
9. Porter, W.M.; Francis, N.; Hawkins, D.; Dinneen, M.; Bunker, C.B.: Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. **Br J Dermatol** 2002; 147: 1159-1165.
10. Deen, K.; Burdon-Jones, D.: Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update. **Australas J Dermatol** 2016; (en prensa).