

Caso clínico

Enfermedad de Bowen

Virginia Martínez Estrada,* Alberto Ramos Garibay,** Marisela Valencia Álvarez ***

RESUMEN

A la enfermedad de Bowen se le considera un cáncer *in situ* a partir del cual puede desarrollarse un carcinoma epidermoide, por lo que se requiere de un tratamiento oportuno y eficaz. Aunque en la actualidad existen otras alternativas, el de elección es el quirúrgico. En este artículo comunicamos un caso que se curó con cirugía.

Palabras clave: Enfermedad de Bowen, carcinoma *in situ*.

ABSTRACT

Bowen's disease actually is considered cancer in situ, it may become epidermoid carcinoma. It requires effective treatment. The best treatment is surgery but there are other alternatives. We report a case of a 27 year old woman who with surgery.

Key words: *Bowen's disease, carcinoma in situ.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Bowen (EB) es una forma de carcinoma espinocelular intraepidérmico, originalmente descrita por Bowen en 1912. Cuando este tipo de lesión aparece a nivel genital con histopatología de EB se le conoce como eritroplasia de Queyrat (hombres) o papulosis Bowenoides (cualquier sexo). Existe una fuerte asociación entre esta neoplasia intraepitelial genital o perianal con el virus del papiloma humano, aunque muchos de esos casos no se manifiestan con la morfología clínica característica de la EB.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual es de 15 x 100,000 habitantes en el Reino Unido.^{1,2} El riesgo de progresión hacia un car-

cinoma espinocelular invasivo es de aproximadamente 3%; éste se incrementa significativamente en lesiones a nivel genital, (aproximadamente 10%). Es probable que esta progresión esté relacionada con el tiempo de evolución de la dermatosis, la edad y el estado inmunológico del paciente.³

En el Reino Unido, el grupo etario más afectado se encuentra en la 7ª década, predominantemente en mujeres (70-85%). Cerca de tres cuartas partes de los pacientes tienen lesiones en extremidades inferiores (60-85%); generalmente son solitarias, aunque pueden ser múltiples en un 10-20% de los casos. Sitios menos afectados y variantes poco frecuentes son: EB pigmentada, subungueal/periungueal y palmar, así como la variedad verrugosa. El grupo de edad, la topografía, número y tamaño de las lesiones influyen en la elección de la opción terapéutica.¹

CUADRO CLÍNICO

La topografía más común es en cabeza, cuello y extremidades. Las mejillas y las extremidades inferiores son más afectadas en las mujeres, mientras que la piel cabelluda y las orejas están con frecuencia involucradas en el hombre. La discrepancia en esta distribución en ambos géneros probablemente refleja diferencias en

* Dermatóloga. Subjefe de la Clínica de Enfermedades Colagenovasculares.

** Dermatopatólogo.

*** Residente del 2º año de Dermatología.

la exposición al sol. Así mismo, el lado izquierdo del cuerpo es más afectado, debido posiblemente a una mayor exposición solar al conducir.⁴

PATOGÉNESIS

Los factores que influyen en su etiología son:

1. Radiación: solar, fotoquimioterapia y radioterapia.
2. Carcinógenos: arsénico.
3. Inmunosupresión: Terapéutica, secundaria a infección por VIH, etc. (En un estudio se demostró que 23% de los cánceres de piel en pacientes con trasplante renal correspondía a EB). Por lo anterior, es importante educar a los pacientes con inmunosupresión acerca de los riesgos que conlleva la exposición solar.^{1,8} Otros pacientes de alto riesgo son aquéllos con leucemias crónicas, infecciones que suprimen el sistema inmunológico y los que toman medicamentos inmunosupresores en forma crónica para enfermedades autoinmunes o de otro tipo. En todos ellos el curso es más agresivo, con tasas más altas de metástasis y recurrencia.⁵
4. Viral: los virus del papiloma humano oncogénicos, como el 16, se han implicado en la EB de localización perianal. Se han encontrado también los subtipos 8, 18, 31, 33 y 51. Predominan en personas con piel clara.^{1,2,4}

Las lesiones múltiples de la EB se presentan a nivel distal de dedos (EB polidactílica); se les relaciona fuertemente con el VPH 16. Esto tiene implicaciones terapéuticas, ya que la EB inducida por VPH debe responder a agentes que combinan un efecto antiviral y antitumoral.¹

La telomerasa es una ribonucleoproteína transcryptasa reversa que añade secuencias teloméricas hexaméricas en las terminaciones de los cromosomas. Análisis recientes han correlacionado la expresión de la telomerasa como un paso crítico en la carcinogénesis, encontrándose niveles incrementados de esta proteína en neoplasias cutáneas, incluyendo melanoma, en comparación con otros tumores benignos de la piel. Estudios recientes han encontrado actividad telomérica en la EB.⁶

La transformación maligna de la poroqueratosis lineal hacia tumores epiteliales (EB, carcinoma de células basales) es algo que se conoce bien. Esto ocurre en un 7 a 11.6%.⁷

Un 3 a 8% de los casos de EB se transforma en carcinoma espinocelular; el potencial metastásico, una vez establecida la malignidad, es de 3 a 5%.⁴

HISTOPATOLOGÍA

Existen dos características histológicas principales que distinguen a la EB de otras entidades precancerosas. Primero: la EB involucra todo el espesor de la epidermis, llenándola en su totalidad con queratinocitos atípicos no queratinizantes. Y segundo, debajo de la proliferación de las células Bowenoides que llenan el espesor total de la epidermis se forman células columnares con núcleos pequeños uniformes en forma de empalizada sobre la membrana basal. La distribución de estas células en empalizada basal varía de un empalizado completo a uno interrumpido por focos de células basales atenuadas, incluso a zonas donde la capa basal en empalizada finalmente desaparece, dejando únicamente las células Bowenoides.⁸

La falta de expresión de antígenos proliferativos en las células en empalizada en la EB corrobora que estas células no son las que dan origen al patrón de carcinoma *in situ* de la piel, de ahí que el origen de las células malignas en la EB continúa siendo tema de investigación.⁸

TRATAMIENTO

Existen diferentes tipos. La decisión para el mismo se basa en diferentes factores, tales como: tamaño, topografía, grosor y equipo disponible. Por consenso general, se sugiere iniciar con los menos agresivos.¹ En la actualidad se dispone de fármacos por vía tópica y sistémica.

El 5-fluorouracilo tiene un nivel de recomendación B, con calidad de evidencia II, con tasas de curación de hasta 90-100%. La efectividad puede incrementarse aplicándolo bajo oclusión, utilizando un vehículo como el dinitroclorobenceno, iontoforesis (para mejorar la penetración folicular) o pretratamiento con láser (para ablación del estrato córneo y por ende mejorar su penetración).¹ Puede ser aplicado por el propio paciente, aunque se requiere vigilancia clínica estrecha. Se prefiere prolongar su aplicación (8 semanas o más) para lograr mejores resultados y menor tasa de recurrencia (aproximadamente del 8%). La aplicación, 2 veces al día es la que más se recomienda y con las terapias en forma intermitente (pulsos) no se han obtenido resultados concluyentes. Las tasas de curación varían entre 87 y 92%.⁹

El imiquimod cuenta con nivel de recomendación B, calidad de evidencia I. Por vía tópica se ha utilizado en crema al 5%. Se recomienda su uso en lesiones de gran tamaño o aquéllas localizadas en extremidades inferiores y en la eritroplasia de Queyrat. Tiene efecto

tanto antiviral como antitumoral, por lo que es muy útil para el manejo de la papulosis Bowenoides/EB asociada a VPH, así como para la EB sola.⁹ Es un inmunomodulador que ejerce una actividad antitumoral y antiviral a través de la estimulación de la inmunidad innata y la adquirida. El mecanismo de acción es complejo y aún no está completamente esclarecido. Se une a los receptores Toll-like 7 de las células dendríticas, las cuales inducen la liberación de una gran variedad de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, el interferón alfa), las que a su vez estimulan una respuesta inmunológica antitumoral. En estudios con ratones se ha observado que inhibe factores de crecimiento vascular tumoral.¹⁰

La mejor evidencia de su utilidad, actualmente disponible, es un pequeño ensayo clínico aleatorizado que demostró una resolución histológica del 73% aplicado una vez al día, por 16 semanas.¹

La curación clínica completa se ha observado en un 86%, con un periodo de seguimiento de 19 meses. Este fármaco es útil en aquellos pacientes que rechazan el procedimiento quirúrgico, en los que está contraindicada dicha modalidad o en aquellos casos en los que el tamaño del tumor hace que la resección quirúrgica no sea una opción adecuada.³

Los efectos adversos son reacciones locales en la piel: eritema, edema, induración, erosión, ulceraciones, exudación, vesículas y xerosis. No se han observado efectos sistémicos adversos.^{9,10}

La crioterapia cuenta con nivel de recomendación B, calidad de evidencia II-I; su tasa de éxito es buena si se aplica en forma adecuada (recurrencias en menos de 10% en 12 meses), aunque la curación puede ser lenta para lesiones extensas y la incomodidad puede limitar el tratamiento en las lesiones múltiples.¹ Es una de las modalidades más comunes debido a su accesibilidad, eficacia y bajo costo. Se considera la terapia de elección para lesiones pequeñas y únicas.⁹

Los resultados son excelentes y las tasas de recurrencia bajas (0-0.8% en 5^a).⁹

El curetaje con electrocauterio tiene un nivel de recomendación A con calidad de evidencia II-II. Varios estudios señalan un amplio rango de curación con recurrencias bajas (20%), por lo que se le considera como una de las técnicas disponibles más seguras y efectivas. Su eficacia depende de la habilidad del médico; por otro lado, su costo no es elevado.^{1,9}

La cirugía aún es considerada como el estándar de oro en estos pacientes, así como para otros cánceres de la piel, sin embargo tiene ciertas limitaciones. El resultado cosmético depende del tamaño de la lesión y la vascularidad, así como de las características de

cicatrización del área afectada. Otra importante ventaja de la escisión quirúrgica es que se pueden documentar adecuadamente los márgenes libres de tumor.⁹

La terapia fotodinámica (FTD) es otra alternativa; en la actualidad su uso se ha incrementado para el tratamiento de cánceres de piel no melanocíticos. Su nivel de recomendación es A y la calidad de evidencia I. Esta modalidad requiere de la activación de un fotosensibilizador, generalmente un derivado de porfirina, por luz visible. La verteporfina ha demostrado ser eficaz, induce una duración más corta de fotosensibilidad que otros agentes. La terapia fotodinámica tópica usando ácido 5 aminolevulínico o su éster, el metil aminolevulinato, ha demostrado también ser eficaz. Es útil en el tratamiento de otras lesiones cutáneas premalignas y malignas, como las queratosis actínicas, EB y el carcinoma basocelular y en lesiones mayores de 2 cm.¹¹⁻¹³

La terapia fotodinámica se basa en el principio de transferencia de energía de la luz hacia un tejido fotosensibilizado: el ácido aminolevulínico se absorbe por las células neoplásicas y se convierte en protoporfirina IX (PpIX); la activación posterior del PpIX por la luz visible resulta en un daño selectivo del tejido tumoral, dejando intacto el tejido sano. Después de ser ingerido se acumula en las mitocondrias donde se generan especies de oxígeno altamente reactivas y radicales libres.^{9,11}

La destrucción del tumor se realiza por tres vías: 1) producción de moléculas de oxígeno y otras especies reactivas que dañan las membranas celulares, mitocondria, lisosomas y microtúbulos celulares y finalmente causan destrucción celular directa por vía de necrosis y apoptosis, 2) daño a la microvasculatura que conlleva a isquemia y necrosis tumoral eventual, 3) inducción de una respuesta inmune innata y adaptativa, con regulación a la alza de mediadores inflamatorios (incluyendo factor de necrosis tumoral e IL 1 y 6), así como infiltración por neutrófilos, linfocitos y macrófagos.¹⁴

La FTD es una terapia efectiva para la EB, con tasas equivalentes a las obtenidas con la crioterapia y superiores al 5 FU tópico; los resultados cosméticos son mejores que con la terapia estándar; así mismo, ofrece ventajas particulares para el tratamiento de lesiones grandes o múltiples en sitios de difícil cicatrización.^{13,15}

Los efectos adversos más comunes y problemáticos durante el tratamiento tópico son el ardor y el dolor pulsátil que ocurren durante la exposición a la luz y pueden continuar postexposición en una minoría. El dolor se restringe al área iluminada, es secundario a la estimulación del nervio y/o daño del tejido por radicales libres de oxígeno, posiblemente agravados por la hipertermia.¹³

Las moléculas parecidas a la porfirina también poseen propiedades antioxidantes y antimutagénicas. La FTD tiene también efectos genotóxicos por la generación de radicales libres de oxígeno (RLO), pero con efectos limitados a la vecindad de su sitio de generación; los RLO liberados realizan sus efectos en las mitocondrias y no en el núcleo.^{13,15}

Los factores que pueden predecir un peor resultado son: la profundidad de invasión microscópica en la epidermis, el tamaño y la presencia de atipia celular.¹²

Todas las áreas tratadas desarrollaron grados variables de eritema y edema durante la exposición a la luz, catalogados de leves a moderados. La erosión y la formación de costras se desarrollaron dentro de las 24 h posteriores y la curación se observó en 10 días. Todos los pacientes refirieron dolor de leve a moderado.¹²

Los láseres como el argón, CO₂ y en YAG-Nd también han sido utilizados. La evidencia en la actualidad está limitada sólo a comunicaciones de casos y pequeñas series. No existen ensayos aleatorizados.⁹

La radioterapia (por rayo externo, rayos Grenz y por parches en piel) ha sido utilizada con éxito en la EB, cuenta con nivel de recomendación B, calidad de la evidencia II-III. Las tasas de curación varían entre 94 y 100% con periodos de seguimiento de entre 1 y 5 años. Las reacciones agudas de la radiación curan en un mes, se obtienen buenos resultados funcionales y cosméticos con confirmación histológica de resolución a los cinco meses y sin ninguna recurrencia tardía (10 meses a dos años). Este tratamiento es útil en aquellas lesiones

que no se localizan en las extremidades inferiores; se le considera una opción terapéutica razonable para la EB perianal/anal, especialmente cuando es difícil la realización de otro tipo de tratamiento, como la cirugía.^{1,9}

Áreas como las extremidades inferiores y sitios con pobre cicatrización no deben ser tratados con esta modalidad, en donde existe una tasa de fracaso del 20 a 25% que se ha comunicado en estudios retrospectivos. Los factores que influyen son: edad avanzada del paciente, diámetro aumentado de la lesión y dosis altas de radiación. También se ha observado que produce toxicidad severa (incluyendo necrosis de cartílago y hueso) cuando se utilizan regímenes hipofraccionados, especialmente en lesiones localizadas en las extremidades.⁹

Elegir un tratamiento inadecuado pone al paciente en riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular invasivo.⁴

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente del sexo femenino de 27 años de edad, quien presenta una dermatosis localizada a tronco, del que afecta cara anterior a nivel de cuadrante superior izquierdo, constituida de una neoformación circular, plana eritematosa, bien circunscrita, de aproximadamente 5 cm de diámetro de superficie anfractuosa, de evolución crónica y asintomática (*Figuras 1 y 2*).

Al interrogatorio, la paciente refiere haber iniciado nueve meses previos a la consulta con una «manchi-



Figura 1. Neoformación redonda de color rosado, bien circunscrita de superficie rugosa.



Figura 2. Placa eritematosa con crecimiento gradual, bien circunscrita, con bordes irregulares y superficie rugosa.

ta» que fue creciendo lentamente, por lo que acude a consulta médica. Sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual y sin historia de trauma, síntomas locales o aplicación de tratamientos previos.

Con los datos anteriores, se hizo el diagnóstico clínico presuntivo de enfermedad de Bowen, por lo que se

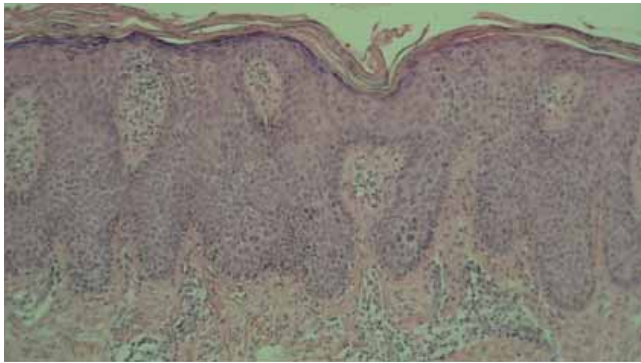


Figura 3. Epidermis con paraqueratosis focal, acantosis regular. Dermis superficial con moderada reacción inflamatoria (H&E 10x).

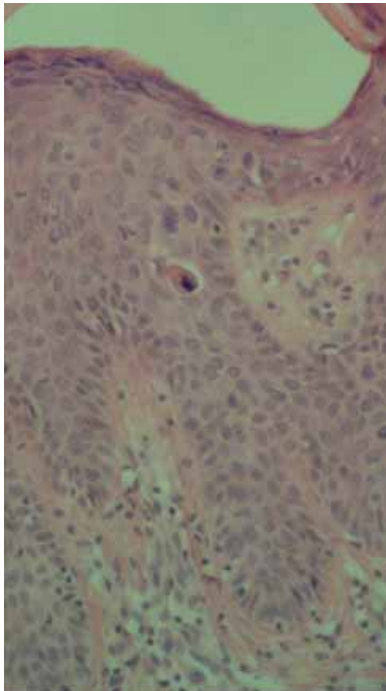


Figura 4. Epidermis con acantosis regular. Presencia de atipia en la capa espinosa. Células con citoplasma claro y núcleo hiper Cromático (H&E 25x).

decidió tomar una biopsia incisional, en donde se observó una epidermis con paraqueratosis focal, acantosis regular con presencia de atipias en la capa espinosa; células con citoplasma claro y núcleo hiper Cromático; dermis superficial con moderada reacción inflamatoria. El diagnóstico fue compatible con enfermedad de Bowen (Figuras 3 y 4). Se solicitaron exámenes generales preoperatorios, los cuales se encontraron dentro de parámetros normales, por lo que se decidió programarla para extirpación completa, con un margen de 7 mm con realización de colgajo de avance (lo cual se realizó sin complicaciones) con reporte histopatológico de extirpación completa.

COMENTARIO

La enfermedad de Bowen es un cáncer *in situ*. La presencia de datos como diseminación de la lesión, aumento de tamaño o ulceración son señales de alerta que requieren un control histológico y un tratamiento eficaz. La cirugía se considera como el estándar de oro, aunque en la actualidad también existen otras alternativas. La decisión se debe tomar en base al tamaño, grosor y topografía de la lesión. En nuestro caso se decidió realizar cirugía con documentación de márgenes de escisión libres de tumor, con curación hasta el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of BD: 2006; *Rev BJD* 2007; 156: 11-21.
2. Kao O, Naoko I, Yasuko F. Bowen's disease on the sole associated with human papillomavirus type 31. *Journal of Dermatology* 2010; 37: 689-691.
3. Ted R, Mandy H, Marian G. Treatment of Bowen's disease with topical 5% imiquimod cream: Retrospective study. *Dermatol Surg* 2007; 33: 427-432.
4. Jason H, Ashley D, Hobart W. Bowen's disease: A four-year retrospective review of epidemiology and treatment at a University Center. *Dermatol Surg* 2008; 34: 878-883.
5. Ashley D, Hobart W. Variations in presentation of squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen's disease) in immunocompromized patients. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 68-71.
6. Mitsuishi T, Nakatake M, Kaneko T. Evaluation of telomerase activity in non-genital Bowen's disease. *JEADV* 2009; 23: 668-672.
7. Emmanuella G, Wolfram H, Gisela M. Multicentric Bowen disease in linear porokeratosis. *EJD* 2007; 17: 439-440.
8. Ozlen S, Mohamed S, Frederick M. Immunohistochemical staining of palisading basal cells in Bowen's disease and basal involvement in actinic keratosis: Contrasting staining patterns suggest different cells of origin. *AJ Dermatopathol* 2008; 30: 123-126.

9. Gilberto M, Alvin L, Adrian L. Therapeutic options for Bowen's disease. *Australasian Journal of Dermatol* 2007; 48: 1-10.
10. Ketty P, Tamara M, Maria C. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 324-327.
11. Fabrizio F, Antonietta G, Anna Maria C. Pathologic changes after photodynamic therapy for basal cell carcinoma and Bowen disease. *Arch Dermatol* 2008; 144(2): 186-194.
12. Calzavara P, Venturini M, Sala R. Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *BJD* 2008; 159: 137-144.
13. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: Update. *BJD* 2008; 159: 1245-1266.
14. Jonathan B, Allan O. Amino evulinic acid photodynamic therapy for skin cancers. *Dermatol Clin* 2007; 25: 5-14.
15. Yung A, Johnson P. Topical photodynamic therapy for Bowen's disease of the digit in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2005; 153: 664-699.

Correspondencia:

Dra. Virginia Martínez Estrada
Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Deleg. Cuauhtémoc,
06780 México, D.F.
Tel. 5519 6351
E-mail: viky_martinez@hotmail.com