

# PAPULOZA BOWENOIDĂ

## BOWENOID PAPULOSIS

A. OANȚĂ\*, A. TĂTARU\*\*, M. IRIMIE\* D. TĂTARU\*\*

### Rezumat

Papuloza bowenoidă este o afecțiune caracterizată prin leziuni genitale displazice și multicentrice sub formă de papule izolate sau confluate în placarde. Histologic imaginea este de carcinom epidermoid *in situ*, papuloza bowenoidă putând fi considerată o neoplazie intraepitelială. În etiologia bolii sunt incriminate papiloma virusurile umane cu „risc crescut” (HPV 16, 18, 31, 33, 39) dar evoluția spontană a bolii este spre regresie. Tratamentul papulozei bowenoide constă în distrugerea medicală sau chirurgicală a leziunilor. În pozele anexate textului prezentăm un caz clinic de papuloză bowenoidă tipică la un bărbat, un caz clinic similar la o femeie cu aspectul rar de papuloză bowenoidă difuză, eritroleucoplazică și pigmentată și imaginea histologică corespunzătoare ultimului caz clinic ( colecția prof. Dr.A.Oanță ).

**Cuvinte cheie:** papuloza bowenoidă, papiloma virusuri, neoplazie intraepitelială.

### Summary

Bowenoid papulosis is a disease characterized by dysplastic multicentric genital papules, isolated or coalesced into plaques. The histological appearance is that of epidermoid carcinoma *in situ*, therefore Bowenoid papulosis may be considered an intraepithelial neoplasia. Although high-risk human papillomaviruses (HPV 16, 18, 31, 33, 39) are responsible for its etiology, most lesions are benign and regress spontaneously. The treatment of Bowenoid papulosis consists in the medical or surgical removal of the lesions. The images accompanying the text show typical Bowenoid papulosis in a male patient and a rare case of diffuse, erythroleukoplasic, pigmented Bowenoid papulosis in a female patient plus the corresponding histological image (courtesy of Professor A. Oanță, MD, PhD).

**Key words:** Bowenoid papulosis, papillomaviruses, intraepithelial neoplasia

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 175-181

Denumirea de papuloză bowenoidă (PB) a fost introdusă de Wade și Ackerman în 1978 pentru descrierea de leziuni clinice și evolutive asemănătoare condiloamelor acuminat dar având aspect histologic de neoplazie intraepitelială boweniană (NIE), identic cu al bolii Bowen [1]. Inițial afecțiunea a fost cunoscută și sub alte denumiri precum boala Bowen (BB) multicentrică [2], papule pigmentate ale penisului [3], acantoza cu displazie, displazie boweniană, atipie vulvară reversibilă [4], carcinom *in situ* vulvar. Denumirea de PB a fost

The name Bowenoid papulosis (BP) was first introduced by Wade and Ackerman in 1978 to describe clinical lesions similar to acuminat condyloma but with the histological appearance of intraepithelial neoplasia (IEN), identical to that of Bowen's disease [1]. The disease was initially known under various names such as multicentric Bowen's disease (BD) [2], pigmented penis papules [3] acanthosis with dysplasia, Bowenoid dysplasia, reversible vulvar atypia [4] or vulvar carcinoma *in situ*. BP was considered to be the appropriate term as it describes the papule type, the multicentric character and location of the

\* Universitatea Transilvania Brașov.

\*\* U.M.F. Cluj-Napoca.

considerată acceptabilă descriind tipul papulos, caracterul multicentric și localizarea leziunilor precum și atipiile histologice ale acestora. La fel ca în BB, PB este dată de un HPV oncogen.

### **Epidemiologie**

Nu există studii epidemiologice privind PB, dar leziunile apar mai frecvent la subiecții imunodeprimați îndeosebi la pacienții HIV pozitiv.

### **Aspect clinic**

Papuloza bowenoidă afectează îndeosebi pacienți tineri, pruritul fiind simptomul revelator într-o treime din cazuri. Leziunea elementară este o maculă sau o papulă plană sau mamelonată, uneori verucoasă, de culoare brună (fig. 1). Leziunile sunt în general multiple, dispuse simetric, izolate dar uneori confluate în placarde cu păstrarea individualității, localizate la nivelul organelor genitale externe. La femei și la pacienții HIV pozitiv leziunile se pot extinde pe regiunea perineală, perianală sau chiar în canalul anal.

În afara acestui aspect clasic, PB poate lua aspecte polimorfe de papule plane roșii sau violacee localizate pe versantul mucos al organelor genitale externe, de papule translucide pe gland, de papule veruciforme fără caracter acuminat sau de papule hemisferice asemănătoare leziunilor de moluscum contagiosum. La femei poate exista o formă difuză, „în pânză”, eritroleucoplazică și pigmentată afectând vulva în totalitate (fig. 2), cu extindere pe perineu și prinderea uneori și a pliurilor interfesiere, inghinale și coapse. Aceste leziuni extinse nu prezintă tendință de remitere și excepțional pot deveni invazive.

### **Histologic**

Aspectul histologic al PB, la fel ca și al BB, este de NIE bowenoidă sau nediferențiată (PIN 3 în literatura anglo-saxonă). NIE se caracterizează histologic prin hiperplazie epitelială mai mult sau mai puțin marcată, un strat cornos adesea parakeratotic, o maturare anormală a keratinocitelor care păstrează un aspect bazofil evident pe

leziuni precum și aspectul histologic atipic. BP, similar cu BD, este cauzată de un HPV oncogen.

### **Epidemiologie**

Există puține studii epidemiologice privind BP; totuși, leziunile apar mai frecvent la subiecții imunocompromiși, în special la pacienții HIV pozitivi.

### **Aspect clinic**

Bowenoid papulosis afectează în principal tinerii, mâncărimea fiind simptomul caracteristic în un sfert din cazuri. Leziunea primară este fie o maculă sau o papulă plană sau mamelonată, uneori verucoasă și de culoare brună (Fig. 1). Leziunile sunt de obicei multiple, simetrice, izolate sau confluate în plăci localizate pe organele genitale externe. La femei și la pacienții HIV pozitivi, leziunile se pot extinde pe regiunea perineală și perianală sau chiar în canalul anal.

În afară de aspectul clasic, BP poate prezenta aspecte polimorfe de papule roșii sau violacee localizate pe mucoasa organelor genitale externe, papule translucide pe gland, papule veruciforme fără caracter acuminat sau papule hemisferice asemănătoare leziunilor de moluscum contagiosum. La femei, o formă difuză, „în pânză”, eritroleucoplazică și pigmentată poate afecta vulva (Fig. 2) și se poate extinde pe perineu, posibil și pe fese și pliurile inghinale și coapse. Astfel de leziuni extinse nu sunt prone la remisiune și pot deveni excepțional invazive.

### **Histologie**

Aspectul histologic al BP, similar cu cel al BD, este de Bowenoid sau nediferențiată intraepitelială neoplazică (IEN) (PIN 3 în literatura anglo-saxonă). Histologic, IEN este caracterizată de hiperplazie epitelială mai mult sau mai puțin marcată, un strat cornos adesea parakeratotic și o maturare anormală a keratinocitelor care păstrează un aspect bazofil evident pe



Figura 1. Papule pigmentate la nivelul regiunii pubiene și tecii penisului.  
Figure 1. Pigmented papules in the pubic area and penis sheath.



Figura 2. Papuloza boweniană forma difuză („în pânză”) a mucoasei vulvare.  
Figure 2. Bowenoid papulosis diffuse form (in cloth) vulvar mucosa.

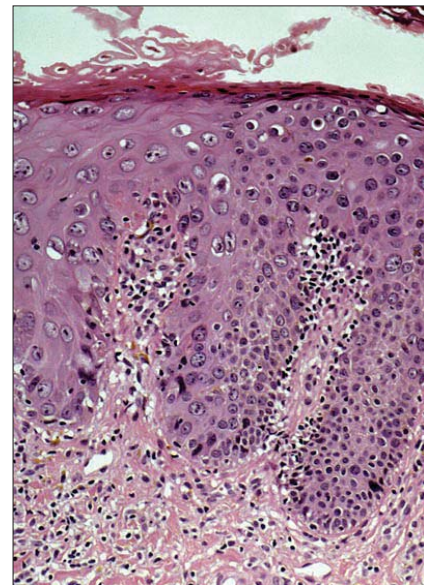


Figura 3. Aspect histopatologic al papulozei boweniene.  
Figure 3. Histopathological aspects of papulozei boweniene.

toată înălțimea epiteliului (fig. 3). La aceste imagini se asociază dezorganizarea arhitecturală, atipii citonucleare severe, cu prezența uneori de mitoze și celule diskeratozice prezente pe toată suprafața epiteliului precum și koilocite.

Displaziile severe din PB și BB sunt prezente pe toată înălțimea epidermului, deosebindu-se de displaziile bazale din lichenul scleros (atipii citonucleare limitate la straturile bazal și

can also be observed: architectural disorganization, severe cytonuclear atypia, possible mitosis and dyskeratosis on the entire surface of the epithelium as well as koilocytes.

Severe dysplasia in BP and BD occurs on the entire height of the epidermis thus differentiating itself from the basal dysplasia in lichen sclerosus (cytonuclear atypia limited to the basal and suprabasal layers). In 60-90% of cases it is also

suprabazale) și fiind asociate în 60-90% din cazuri unei infecții cu HPV cu „risc crescut” (HPV 16, 18, 31, 33, 39) [5, 6]. În PB, HPV 6 și 11 care sunt asociate condiloamelor acuminate nu sunt găsite decât excepțional. HPV oncogene sunt regăsite și în boala Bowen și în câteva cancere vulvare și ale penisului precum și în neoplaziile intraepiteliale și invazive cervicale [6, 7] sugerând că modificările histologice ale acestor afecțiuni corespund unei etiologii comune (tabelul I).

associated with high-risk HPV infections (HPV 16, 18, 31, 33, 39) [5, 6]. HPV 6 and 11, which are associated with acuminate condyloma, are only exceptionally found in BP. Oncogenic HPVs can be involved in Bowen’s disease, a few vulvar and penile cancers as well as intraepithelial and invasive cervical neoplasia [6,7], thus suggesting the common etiology of the histological changes present in these diseases (Table I).

*Tabelul I – Asocierea tipului HPV și leziunile cutaneo-mucoase*

Afecțiune	Genotip HPV
Condilomatoza gigantă Buschke-Löwenstein	6, 11
Papuloza boweniană	18, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 45, 48, 51, 52, 53, 54 (rar 6 și 11)
Boala Bowen	2, 3, 5, 16, 18, 20, 31, 33, 34, 54, 56, 58, 61, 62, 73
Neoplazie intraepitelială vulvară (NIV)	16 (ocazional 6 și 11)
Neoplazie intraepitelială a penisului (NIP)	16, 18
Neoplazie cervicală intraepitelială (NCI)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56

*Table I - HPV type association and mucocutaneous lesions*

Afections	HPV Genotip
Buschke-Löwenstein giant Condilomatoza	6, 11
Bowenoid papulosis	18, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 45, 48, 51, 52, 53, 54 (rar 6 și 11)
Bowen disease	2, 3, 5, 16, 18, 20, 31, 33, 34, 54, 56, 58, 61, 62, 73
Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)	16 (occasionally 6 and 11)
Penile intraepithelial neoplasia (PIN)	16, 18
Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56

### Diagnosticul diferențial

Aspectul clinic este adesea apropiat de cel al condiloamelor acuminate, cele două afecțiuni putând să se confunde mai ales în cazul condiloamelor plane și leziunilor maculoase de PB. Severitatea atipiilor citologice și arhitecturale permit diagnosticul diferențial al PB de condiloamele acuminate iritate prin tratamentul prealabil aplicat. Uneori cele două afecțiuni pot coexista. Papiloamele pigmentate întâlnite la femei se pot asemăna cu PB. Talia și absența caracterului simetric pot orienta pe clinician dar uneori numai biopsia poate stabili diagnosticul. Psoriazisul, lichenul plan, veruca seboreică și nevil nevocelular pot fi luate de asemenea în discuția diagnosticului diferențial.

### Differential diagnosis

The clinical aspect resembles that of acuminate condyloma, the two diseases being sometimes mistaken for one another especially in the case of flat condyloma and macular BP lesions. The severity of cytological and architectural atypia makes the differential diagnosis of BP with acuminate condyloma irritated by previous treatment. The two diseases sometimes coexist. Pigmented papilloma occurring in female patients may resemble BP. Size and asymmetry could guide the clinician; however, the biopsy remains crucial for the diagnosis. Psoriasis, lichen planus, seborrheic verruca and nevocellular nevus may also be considered for a differential diagnosis.



## Evoluție și prognostic

În ciuda imaginii histologice neliniștitoare evoluția leziunilor de PB nu prezintă nici la femeie, nici la bărbat, potențial invaziv putând regresa spontan sau după excizia câtorva leziuni. Durata medie de persistență a papulelor este de 2,6 ani [8]. Totuși în literatură au fost publicate câteva cazuri de transformare a PB în carcinom invaziv [9], această evoluție fiind mai frecventă la pacienții HIV pozitiv [10]. Astfel este confirmată utilitatea termenului histologic de neoplazie intraepitelială pentru această afecțiune în sensul de a aminti clinicianului acest risc imprevizibil. Antecedentele de condiloame reprezintă un factor cert de apariție a unui carcinom epidermoid [11], leziunile invazive neapărând pe condiloamele benigne ci având ca punct de plecare o coinfectie cu un HPV oncogen care poate fi latentă.

## Conduita

Diagnosticul clinic de PB, stabilit pe baza vârstei tinere a pacientului și caracterului multiplu și multifocal al leziunilor, impune indiferent de forma clinică efectuarea biopsiei pentru efectuarea examenului histopatologic care evidențiază aspectul de NIE. Uneori este necesară efectuarea mai multor biopsii dacă leziunile sunt polimorfe, în special pe zonele mai verucoase, îndurate și ulcerate, pentru excluderea unei evoluții invazive.

Căutarea HPV și tipajul acestora nu sunt necesare pentru stabilirea diagnosticului. Examenul colposcopic al organelor genitale externe de asemenea nu este necesar neexistând o corelație între aspectul colposcopic și imaginea histologică [12], fiind suficientă doar examinarea cu acid acetic 3-5%. Examinarea partenerii este necesară impunând efectuarea examenului ginecologic, frotiului cervico-vaginal, colposcopiei și anuscopiei în caz de raporturi sexuale genito-anele. Tratamentul partenerii nu modifică rata de recidivă și astfel nu modifică nici evoluția infecției cu HPV la pacient [13]. Prezervativul nu oferă decât o protecție incompletă în cazul infecțiilor genitale cu HPV [14, 15].

La fel ca și în cazul altor boli cu transmitere sexuală este necesară efectuarea serologiei pentru HIV, hepatită C, TPHA-VDRL.

## Evolution and prognosis

Despite a worrying histological image, BP is not potentially invasive and may spontaneously regress in both male and female patients after the removal of a few lesions. The average duration of the papules is of 2.6 years [8]. However, a few cases of BP transformed into invasive carcinoma were mentioned in the literature [9], especially in HIV positive patients [10]. The histological term of intraepithelial neoplasia thus proves its usefulness as it reminds the clinician of this unpredictable risk. A history of condyloma represents a certain risk factor for epidermoid carcinoma [11] since invasive lesions do not occur in benign condyloma but are caused by a coinfection with a possibly latent oncogenic HPV.

## Management

The clinical diagnosis of BP, which is based on the young age of the patient and the multiple, multifocal lesions detected, requires a biopsy for the histological determination of IEN, regardless of the clinical form. Several biopsies might be needed if the lesions are polymorphic, especially in verrucous, hardened or ulcerated areas in order to exclude an invasive evolution.

The detection of HPV types is not required for making a diagnosis. A colposcopic examination of the external genitalia is also not needed since there is no correlation between colposcopic findings and histological image [12]; therefore, 3-5% acetic acid examination is sufficient. However, the examination of a male patient's partner is required and includes gynecological examination, cervicovaginal smears, colposcopy and anoscopy in case of genital and anal intercourse. The treatment of the partner does not influence the recurrence rate or the evolution of the HPV infection in the patient [13]. Condoms only offer incomplete protection in cases of genital infections with HPV [14,15].

As in the case of other sexually-transmitted diseases, serologic tests for HIV, hepatitis C and TPHA-VDRL are required.

## Tratament

În primul rând se utilizează o terapie neagresivă leziunile putând fi doar urmărite până la dispariția spontană. Tratamentele locale utilizate în condiloamele acuminatate precum crioterapia, podofilotoxina sunt puțin eficiente [16]. Topical cu 5-fluorouracil reduce doar talia leziunilor, regresia fiind parțială și tranzitorie, doar 10% din femeile tratate cu această metodă fiind complet vindecate. Distrugerea leziunilor poate fi efectuată prin electrocauterizare sau laserterapie (laser CO<sub>2</sub>, argon sau Nd:YAG) [17]. Dacă leziunile sunt puțin numeroase și relativ bine grupate, distrugerea se poate face sub anestezie locală, în schimb în cazul leziunilor difuze este necesară anestezia generală.

Recidivele sunt frecvente mai ales când leziunile sunt numeroase, extinse în suprafață, multifocale și în cazul pacienților imunodeprimați. Rezultate bune s-au obținut în PB cu leziuni limitate prin aplicații locale de cremă imiquimod 5% [18, 19]. De asemenea imiquimodul poate fi utilizat și în alte două situații: tratament adjuvant pentru prevenirea recidivelor după distrugerea leziunilor prin electrocauterizare sau laser, sau în cazurile cu leziuni numeroase inițial pentru reducerea numărului de leziuni înaintea distrugerii acestora iar apoi pentru preîntâmpinarea recidivelor.

Pacienții cu PB trebuie supravegheați și datorită recidivelor cauzate de imposibilitatea eliminării terapeutice a HPV care poate persista cu atât mai mult cu cât este vorba de un HPV oncogen [20]. De asemenea este necesară urmărirea partenerei, HPV putând persista la acesta sub formă latentă la nivelul mucoasei genito-anale [21]. Pacienții imunodeprimați trebuie examinați de mai multe ori pe an existând riscul frecvent al recidivelor, dar și posibilitatea evoluției invazive a leziunilor verucoase, infiltrate sau ulcerate [22].

*Intrat în redacție: 28.02.2011*

## Bibliografie / Bibliography:

1. Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB. Bowenoid papulosis of penis. *Cancer* 1978; 42: 1890-3.
2. Lloyd KM. Multicentric pigmented Bowen's disease of the groin. *Arch Dermatol* 1970;101:48-51.
3. Kimura S, Hira A, Haroda R, Nagashima M. So-called multicentric pigmented Bowen's disease. Report of a case and possible etiologic role of human papillomavirus. *Dermatologica* 1978; 157:229-37.
4. Friedrich EG Jr. Reversible vulvar atypia. A case report. *Obstet Gynecol* 1972;39:173-81.

## Treatment

Non-aggressive treatment is applied as lesions can only be monitored until their complete disappearance. Local treatments for acuminatate condyloma such as cryotherapy or podophyllotoxin have shown reduced effectiveness [16]. Topically applied 5-fluorouracil reduces only the size of the lesions, which regress partially or temporarily. Only 10% of women treated with this method are completely cured. Lesions may be destroyed by electrocauterization or laser therapy (CO<sub>2</sub>, argon or Nd:YAG laser) [17]. If the lesions are less numerous and relatively well grouped, the destruction takes place under local anesthesia, while general anesthesia is required in diffuse lesions.

Recurrences are frequent especially when lesions are numerous, spread and multifocal or in immunocompromised patients. Local applications of 5% imiquimod cream have shown good results in BP with limited lesions [18,19]. Imiquimod may also be used in two other situations: as adjuvant treatment for preventing recurrences after lesion destruction by electrocauterization or laser, or in cases with numerous lesions for initially reducing their number before destruction and then for preventing recurrences.

Patients with BP must be followed-up for recurrences since oncogenic HPV cannot be therapeutically eliminated [20]. The patient's partner must also be followed-up as HPV may persist latently on the genital and anal mucosa [21]. Immunocompromised patients must be examined several times a year due to their increased risk of developing recurrences and the possible invasive evolution of verrucous, infiltrated or ulcerative lesions [22].

*Received: 28.02.2011*

5. Cobb MW. Human papillomavirus infection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 547–566.
6. Ikenberg H, Gismann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, Zur Hausen H. Human papillomavirus type-16 related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983;32:563-5.
7. Ostrow RS, Manias D, Clark B, Okagaki T, Twiggs LB, Faras AJ. Detection of human papillomavirus DNA in invasive carcinomas of the cervix by in situ hybridization. *Cancer Res* 1987;47:649-53.
8. Schwartz RA, Janniger CK. Bowenoid papulosis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:261–264.
9. Park KC, Kim KH, Youn SW, Hwang JH, Park KH, Ahn JS, et al. Heterogeneity of human papillomavirus DNA in a patient with bowenoid papulosis that progressed to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1998;139:1087-91.
10. Renaud-Vilmer C, Cavalier-Balloy B. Les lésions précancéreuses du pénis. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2010;137:486-92.
11. Messing MJ, Gallup DG. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstet Gynecol* 1995;86:51-4.
12. Hippeläinen MI, Syrjänen S, Hippeläinen MJ, Saarikoski S, Syrjänen K. Diagnosis of genital human papillomavirus (HPV) lesions in the male: correlation of peniscopy, histology and in situ hybridisation. *Genitourin Med* 1993;69:346-51.
13. Krebs HB, Helmkamp BF. Treatment failure of genital condyloma acuminata in women: role of the male sexual partner. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:337-9.
14. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29:725-35.
15. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002;109:96-8.
16. Descamps V, Duval X, Grossin M et al. Topical cidofovir for bowenoid papulosis in an HIV-infected patient. *Br J Dermatol* 2001; 144(3): 642–643.
17. Patterson JW, Kao GF, Graham JH et al. Bowenoid papulosis: a clinicopathological study with ultrastructural observations. *Cancer* 1986; 57: 823–836.
18. Goorney BP, Polori R. A case of bowenoid papulosis of the penis successfully treated with topical imiquimod cream 5%. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 833–835.
19. Diaz-Arrastia C, Arany I, Robazetti SC, Dinh TV, Gatalica Z, Tying SK, Hannigan E. Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treated with topical imiquimod 5%. *Clin Cancer Res*. 2001;7(10):3031-3.
20. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papilloma virus infections. *J Clin Virol* 2005;32:S16-24.
21. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J. et al. Incidence, clearance, and predictors of human papillomavirus infection in women. *Canadian Medical Association Journal* 2003;168: 421-5.
22. Euvrad S, Kanitakis J, Claudy A. skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348(17):1681-91.

Adresă de corespondență: Alexandru Tătaru,  
 Correspondence adress: Cluj-Napoca, no.40, Marginasa street.  
 Tel.: 0744 175487  
 E-mail: dr.tataru@yahoo.com