

Piotr Brzeziński

Izba Chorych z Ambulatorium
6 Wojskowy Oddział Gospodarczy
w Ustce

Choroba Bowena leczone przez trzy lata jako kontaktowe zapalenie skóry

Bowen disease treated as a contact dermatitis for 3 years

STRESZCZENIE

Choroba Bowena to rak kolczystokomórkowy *in situ*, w którym warstwa podstawna naskórka jest nienaruszona w obrazie histopatologicznym. Zmiany skórne z reguły występują pojedynczo, ale w 10–20% mogą być mnogie. Charakterystyczna dla choroby Bowena jest rumieniowa zmiana o nieregularnych granicach, pokryta strupami. Zmiany chorobowe mogą być popękane, brodawkowate lub rzadziej barwnikowe. Mogą wystąpić owrzodzenia — często jest to znak inwazyjnego rozwoju schorzenia. Ryzyko progresji choroby Bowena do inwazyjnego raka wynosi około 3%. Chorobę Bowena stwierdza się najczęściej u pacjentów w wieku powyżej 60 lat. Inne czynniki ryzyka to: przewlekła ekspozycja na słońce, immunosupresja, ekspozycja na arsen i skórne wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV-16, 18, 34 i 48). W artykule przedstawiono przypadek 80-letniego pacjenta, który przez 3 lata był leczony na kontaktowe zapalenie skóry. Rozpoznanie choroby Bowena potwierdziły wykonane w późniejszym okresie badania diagnostyczne: dermoskopia, histopatologia. Pacjenta skutecznie wyleczono, stosując terapię łączoną 5-procentowym kremem z imiquimodem i krioterapię.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 3, 266–270

słowa kluczowe: choroba Bowena, kontaktowe zapalenie skóry, choroby skóry, rak kolczystokomórkowy

ABSTRACT

Bowen Disease is squamous cell carcinoma *in situ* in which the basement membrane is intact on histopathology. Lesions are usually solitary but may be multiple in 10–20% of cases. It typically presents as an erythematous enlarging plaque having irregular borders with scaling and crusts. The lesions may be fissured or verrucous or, rarely, pigmented. Ulceration may occur and is often a sign that invasive disease is developing. The risk of progression of Bowen disease to invasive carcinoma is about 3%. Bowen disease is most commonly found in patients over 60 years old. Other risk factors:

Adres do korespondencji:
lek. Piotr Brzeziński
ul. Andersa 5/8
76–200 Słupsk
tel.: (59) 815–13–89
faks: (59) 815–18–29
e-mail: brzezoo@wp.pl

include chronic sun exposure, immunosuppression, arsenic exposure and cutaneous human papillomavirus (HPV-16, 18, 34, 48) infection. This article presents a 80 years old patient treated for 3 years for contact dermatitis. Further diagnostic tests dermoscopy, histopathology confirmed the diagnosis of Bowen's disease. The patient was successfully cured thanks to the application of the combined therapy of 5% Imiquimod cream and cryotherapy treatment.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 3, 266–270

key words: Bowen disease, contact dermatitis, skin disease, squamous cell carcinoma

W roku 1912 dermatolog pochodzenia amerykańskiego John Templeton Bowen (1857–1941) opisał występowanie zmian skórnych, których etiopatogeneza do dnia dzisiejszego stanowi otwarty problem [1].

Rak kolczystokomórkowy *in situ*, zwany też chorobą Bowena (BD, *Bowen disease*), dotyczy przede wszystkim osób powyżej 60. roku życia (w 80% przypadków) i występuje nieco częściej u kobiet [2].

W etiopatogenezie BD rozważana jest rola następujących czynników sprawczych: promieniowania ultrafioletowego, przewlekłych urazów mechanicznych, długotrwałego kontaktu ze środkami rakotwórczymi (szczególnie arsenem) oraz zakażenia wirusami z grupy *Human Papilloma Virus* (HPV) [3]. W przypadku tych ostatnich wymienia się zwłaszcza HPV-16.

Zmiany chorobowe mogą lokalizować się w okolicach odsłoniętych skóry (75%), a także niepoddawanych ekspozycji na światło słoneczne (25%), głównie na głowie, szyi i tułowiu, chociaż u ludności czarnoskórej stwierdzono występowanie tego typu zmian na kończynach dolnych [4]. **Pojedyncze ogniska choroby spotyka się częściej, u 80% chorych,** pozostałe 20% to wykwitły mnogie, najczęściej w liczbie 2 lub 3 [5]. W literaturze opisywane są również przypadki o charakterze wielogniskowym i nawracającym [6]. Choroba przebiega pod postacią lekko na-

cieczonego, płasko-wyniosłego ogniska o barwie sinoczerwonej lub sinobrunatnej. Zmiana jest dobrze odgraniczona od otoczenia, pokryta łuskami lub ewentualnie strupami, po których usunięciu uwidacznia się nierówna, sącząca powierzchnia, niekiedy z obecnością niewielkiego bliznowacenia w części środkowej. W wyniku obwodowego rozrostu ognisko przybiera zazwyczaj układ obrączkowaty lub pełzakowaty. Zmiany chorobowe mogą być popękane, brodawkowate lub rzadziej barwnikowe [5, 7, 8]. Mogą wystąpić owrzodzenia, często jest to znak inwazyjnego rozwoju schorzenia. **Ryzyko progresji BD do inwazyjnego raka wynosi około 3%** [5, 7]. **Zmiany w 50–60% umiejscawiają się w okolicy przedramion.** Zajęte mogą być również okolice policzkowe (częściej u kobiet), kark, uszy (częściej u mężczyzn), podudzia oraz palce rąk. Rzadziej, bo u 7–14% chorych, spotyka się je w okolicy tułowia [5, 8].

W leczeniu choroby stosuje się między innymi krioterapię, chirurgiczne usunięcie zmiany, leczenie laserem CO₂, terapię fotodynamiczną, krem 5-fluorouracylowy, **5-procentowy krem z imiquimodem** [5, 9].

Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjenta, u którego początkowo stwierdzono kontaktowe zapalenie skóry i przez 3 lata leczono miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi oraz przeciwgrzybiczymi. Ostateczną diagnozę postawiono dopiero dzięki diagnostyce zmiany



Rak kolczystokomórkowy *in situ*, zwany też chorobą Bowena, dotyczy przede wszystkim osób powyżej 60. roku życia i występuje nieco częściej u kobiet

skórnej po 3-letniej nieskutecznej terapii. Na podstawie tego rozpoznania odstawiono dotychczasowe leki i zastosowano nową celowaną terapię, która przyniosła zamierzony efekt terapeutyczny.

OPIS PRZYPADKU

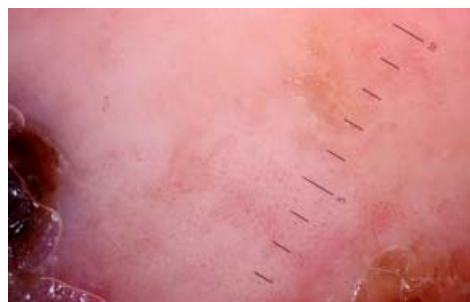
Mężczyzna, 80 lat, emeryt, pochodzący z obszarów miejskich, chory na nadciśnienie tętnicze, zgłosił się do gabinetu dermatologicznego z dobrze odgraniczoną rumieniową zmianą, o barwie sinoczerwonej, zlokalizowaną na grzbiecie lewej dłoni (ryc. 1). Zmiana w 1/3 powierzchni była pokryta strupami. Strupy lokalizowały się obwodowo. Zmiana skórna ewoluowała 3 lata. Pacjent przez ten czas stosował miejscowe leki glikokortykosteroidowe (od I do VII grupy) oraz różne miejscowe leki przeciwgrzybicze. Do tej pory, mimo braku efektów terapeutycznych, nie wykonano diagnostyki zmiany skórnej.

Obecnie w badaniu dermoskopowym stwierdzono specyficzny dla BD wzór dermoskopowy, dla którego charakterystyczne są naczynia kłębkowate oraz powierzchowne złuszczenie (ryc. 2).

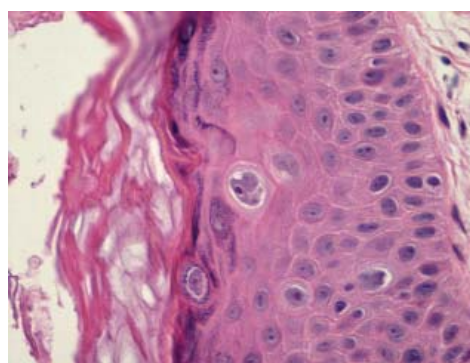
Pobrano również wycinek do badania histopatologicznego; wyniki badania wykazały: proliferację wielu nietypowych keratynocytów na całej grubości nadmiernie hiperkeratycznego naskórka, figury mitotyczne, komórki dyskeratyczne, pełną dysplazję na całej grubości warstwy kolczysto-



Rycina 1. Dobrze odgraniczona, rumieniowa zmiana, zlokalizowana na grzbiecie lewej dłoni



Rycina 2. Badanie dermoskopowe — naczynia kłębkowate



Rycina 3. Badanie histopatologiczne — proliferacja wielu nietypowych keratynocytów na całej grubości nadmiernie hiperkeratycznego naskórka, komórki dyskeratyczne, bezład dojrzewania naskórka, parakeratoza

komórkowej, bezład dojrzewania naskórka oraz parakeratozę (ryc. 3).

Na podstawie obrazu dermoskopowego i badania histopatologicznego postawiono rozpoznanie BD i rozpoczęto leczenie za pomocą krioterapii i 5-procentowego kremu z imiquimodem. Krem imiquimod aplikowano raz dziennie przez 3 kolejne dni w tygodniu przez 4 tygodnie. Krioterapię ciekłym azotem stosowano w 2 cyklach zamrażania i rozmrażania po 10–12 sekund, z marginesem zdrowej skóry wynoszącym 5–7 mm.

DYSKUSJA

Choroba Bowena jest schorzeniem przewlekłym, a ryzyko progresji nieleczonej choroby do inwazyjnego raka wynosi około 3% [5, 7]. Czynnikiem sprawczym tego typu zmian mogła być przewlekła ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Pacjent od około

5 lat intensywnie przebywała na działce hodowlanej. Zmiany chorobowe typowo lokalizowały się na odsłoniętej części skóry grzbietu dłoni. Zmiana, jak większość opisywanych przypadków [5], była przewlekła i pojedyncza.

Mnogie występowanie zmian skórnych w przebiegu BD opisali Ota i wsp. [6]. Podobne przypadki przedstawiali również Park i wsp. [10] i Rho i wsp. [11]. Jednak w przypadku badania Park i wsp. u pacjenta występowało długotrwałe narażenie na związki arsenu, a w badaniach Rho i wsp. współistnienie nowotworów krtani i prostaty.

Diagnostyka różnicowa obejmuje przewlekłe zapalenie skóry, łuszczycę, łojotokowe zapalenie skóry, zanikowego liszaja płaskiego, powierzchownego raka podstawokomórkowego, przerzuty czerniaka złośliwego, a także brodawki łojotokowe [12].

Klinicznie rozważana jest możliwość współistnienia BD z innymi stanami przednowotworowymi i nowotworami skóry, także nowotworami narządów wewnętrznych. W przypadku tych ostatnich głównie wymienia się nowotwory płuc, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego oraz gruczołu piersiowego [13]. Obecność takiej predyspozycji stanowi jednak podstawę do dyskusji.

Rozpoznanie BD można postawić już na podstawie obrazu klinicznego i dermoskopowego, jednak właśnie obraz histopatologiczny prezentuje zmiany typowe i charakterystyczne dla BD.

W badaniu dermoskopowym w większości przypadków **obserwuje się** specyficzny wzór dermoskopowy, dla którego charakterystyczne są **naczynia kłębkowate** (90%) i **powierzchnowe złuszczenie** (90%) [14]. Dodatkowo w przebarwionych postaciach BD obserwowane są małe brązowe globulki ułożone regularnie w plamisty wzór (90%) oraz obszary bezstrukturalnej pigmentacji w kolorystyce od szarej do brązowej (80%) [15].

W obrazie histopatologicznym obserwuje się proliferację wielu nietypowych keraty-

nocytów na całej grubości nadmiernego hiperkeratycznego naskórka, figury mitotyczne, **komórki wielojądrowe i dyskeratyczne**, pełną dysplazję na całej grubości warstwy kolczystokomórkowej, **beźład dojrzewania naskórka**, parakeratozę i utratę warstwy ziarnistej [5]. Ponadto stwierdza się nacieki limfocytowe z komórek plazmatycznych i histiocytów. Obserwowane są następujące wzory histologiczne: łuszczycopodobny, forma zanikowa, typ brodawkowy, hiperkeratyczny, wariant nieregularny, typ barwnikowy i pagetoidalny. Rzadko można zauważyć śluzową i łojową metaplastykę [3, 11, 16].

Obraz ten jest diagnostyczny, wymaga jednak różnicowania z badaniem mikroskopowym następujących jednostek chorobowych: dyskeratozy typu Dariera, rogowacenia starczego, choroby Pageta, nabłoniaka śródskórnego Borst-Jadassona oraz rogowacenia arsenowego.

W leczeniu BD stosuje się między innymi krioterapię, chirurgiczne usunięcie zmiany, leczenie laserem CO₂, terapię fotodynamiczną, krem 5-fluorouracylowy, 5-procentowy krem z imiquimodem [5, 9, 12]. W opisywanym przypadku połączono dwie terapie, kriochirurgię i miejscową aplikację 5-procentowego kremu z imiquimodem. W trakcie leczenia nie notowano większych komplikacji.

Autorzy paragwajscy [5] opisali przypadek 65-letniej kobiety z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, która została skutecznie wyleczona opisywaną terapią kombinowaną. Zaś Vaïsse i wsp. [17] zaprezentowali przypadek skutecznego wyleczenia przy użyciu samego lasera CO₂.

Kriochirurgia jest techniką, która opiera się na zastosowaniu czynnika kriogenicznego (tu ciekły azot) bezpośrednio na skórę do odmrożenia i uszkodzenia tkanek. Tę procedurę stosuje się w leczeniu różnych chorób skóry, zarówno łagodnych, jak i złośliwych oraz przednowotworowych [2].



W leczeniu BD stosuje się między innymi krioterapię, chirurgiczne usunięcie zmiany, leczenie laserem CO₂, terapię fotodynamiczną, krem 5-fluorouracylowy, 5-procentowy krem z imiquimodem

Imiquimod jest modyfikatorem odpowiedzi immunologicznej, który powoduje miejscową przeciwwirusową i przeciwnowotworową aktywność poprzez stymulację odporności wrodzonej i nabytej. Stosuje się go miejscowo, 3 dni w tygodniu przez 4–5 tygodni. Jeśli chodzi o jego działanie, polega ono na aktywacji makrofagów i innych komórek odpornościowych poprzez wiązanie z receptorami na ich powierzchni, powodując wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak interferon α , czynnik martwicy nowotworu α , interleukina-2 i interleukina typu 1 α , 6, 8, 12, interferon γ [18].

Opisywany 80-letni pacjent był leczony 3 lata miejscowymi preparatami glikokorty-

kosteroidowymi oraz przeciwgrzybiczymi z powodu nietrafnego rozpoznania kontaktowego zapalenia skóry. Dopiero dzięki diagnostyce zmiany skórnej (dermoskopii, badaniu histopatologicznemu) dokonano ostatecznego rozpoznania. Zastosowano nową celowaną terapię (krioterapia i 5-procentowy krem z imiquimodem) i osiągnięto zamierzony efekt terapeutyczny.

PODZIĘKOWANIA

Autor dziękuje Pani Doktor Beatriz di Martino Ortiz z Katedry Dermatologii Szpitala Klinicznego Narodowego Uniwersytetu w Asunción w Paragwaju za pomoc w diagnostyce podjętego tematu.

PIŚMIENNICTWO

- Bowen J.T. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *Cutan. Dis.* 1912; 30: 241–244.
- Cortés-Lozano N., Seijo-Cortés J., Ramos-Garibay J. Enfermedad de Bowen Gigante tratada con Criocirugía. *Act. Terap. Dermatol.* 2004; 27: 324.
- Watson K., Creamer D. Arsenic-induced keratoses and Bowen's disease. *Clin. Exp. Dermatol.* 2004; 29: 46–48.
- Halder R.M., Ara C.J. Skin cancer and photoaging in ethnic skin. *Dermatol. Clin.* 2003; 21: 725–732.
- Lezcano L., di Martino O.B., Rodríguez M.M., Knopfmacher O., Bolla de Lezcano L. Enfermedad de Bowen tratada con crioterapia combinada con imiquimod tópico al 5%. Tratamiento alternativo a la cirugía en pacientes mayores con co-morbilidades. *N. Dermatol. Online* 2011; 2: 61–64.
- Ota M., Kawashima M., Mitsuishi T. Multiple Bowen's disease of the fingers. *Eur. J. Dermatol.* 2002; 12: 275–277.
- Suárez-Vilela D., Izquierdo-García F., Domínguez-Iglesias F., Méndez-Álvarez J.R. Combined papillated Bowen disease and clear cell atypical fibroxanthoma. *Case Rep. Dermatol.* 2010; 2: 69–75.
- Carroll K.A., Pierce J., Kovarik C.L. Perianal Bowen disease in a child with human immunodeficiency virus. *Pediatr. Dermatol.* 2010; 27: 166–169.
- de Diego Rodríguez E., Villanueva Peña A., Hernández Castrillo A., Gómez Ortega J.M. Tratamiento tópico con Imiquimod crema al 5% de la enfermedad de Bowen del pene. *Actas Urol. Esp.* 2005; 29: 797–800.
- Park J.Y., Rim J.H., Choe Y.B., Youn J.I. Arsenic keratosis and pigmentation accompanied by multiple Bowen's disease and genitourinary cancer in a psoriasis patient. *J. Dermatol.* 2002; 29: 446–451.
- Rho N.K., Choi S.J., Lee E.S. A case of multiple Bowen's disease with squamous cell carcinoma of the larynx and adenocarcinoma of the prostate. *J. Dermatol.* 2002; 29: 516–521.
- Gupta S., Nutan, Dogra S., Kanwar A.J. Bowen disease over photoprotected site in an Indian male. *Dermatol. Online J.* 2009; 15: 16.
- Schmid-Wendther M.H. Bowen's disease with tumors of internal organs. *Internist (Berl.)* 2000; 41: 492–493.
- Zalaudek I., Kreusch J., Giacometti J., Ferrara G., Catricalà C., Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Non-melanocytic skin tumors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 377–386.
- Terada T. Pigmented Bowen disease arising in pigmented reticulated seborrheic keratosis. *Int. J. Clin. Oncol.* 2010; 15: 608–610.
- Sánchez-Pérez J.L., Fuentes-Sánchez C., Acosta-Acosta B. Conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia (Bowen disease) treated with orthovoltage. *Cornea* 2011; 30: 474–476.
- Vaïsse V., Clerici T., Fusade T. Bowen disease treated with scanned pulsed high energy CO₂ laser. Follow-up of 6 cases. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2001; 128: 1220–1224.
- Xiong Z., Ohlfest J.R. Topical Imiquimod has therapeutic and immunomodulatory effects against intracranial tumors. *J. Immunother.* 2011; 34: 264–269.