

Μποβενοειδής βλατίδωση: Θεραπεία με κρέμα ιμικουϊμόδης

Σωτηρίου Ε.
Απάλλα Ζ.
Πατσατσι Α.
Τριγώνη Α.
Σωτηριάδης Δ.

Α' Δερματολογική Κλινική, ΑΠΘ Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Θεσσαλονίκης

Περίληψη

Γυναίκα ασθενής, 25 ετών, προσήλθε με εξάνθημα αποτελούμενο από ερυθρόφαιες κηλιδοβλατίδες, λείας, βελούδινης επιφάνειας, εντοπιζόμενο στα έξω γεννητικά όργανα και την περιπρωκτική χώρα. Το εξάνθημα ήταν ασυμπτωματικό και χρονολογούνταν από έτους. Με τη διάγνωση των οξυτενών κονδυλωμάτων, η ασθενής είχε αντιμετωπιστεί στο παρελθόν με κρυοθεραπεία, παρουσιάζοντας μερική ύφεση των βλαβών. Η πιθανή διάγνωση της μποβενοειδούς βλατίδωσης που τέθηκε κλινικά, επιβεβαιώθηκε με το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης. Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με κρέμα ιμικουϊμόδης 5%, μία φορά την ημέρα, τρεις φορές την εβδομάδα για χρονικό διάστημα τριών μηνών με ικανοποιητικά αποτελέσματα και καλή ανοχή.

Bowenoid Papulosis: Imiquimod Treatment

Sotiriou E., Apalla Z., Patsatsi A., Trigoni A., Sotiriadis D.

Summary

A 25-year-old woman presented with an 1-year history of asymptomatic, smooth, red-brownish, velvety surface macules and plaques in the genital and perianal area. Few months ago she was diagnosed as condylomata acuminata and was treated with cryotherapy with partial remission of the lesions. The histological features of the biopsy confirmed the clinical diagnosis of bowenoid papulomatosis. Topical Imiquimod 5% cream was initiated, once a day, on alternate days for three months. The treatment was well tolerated and gave satisfactory clinical results.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Μποβενοειδής βλατίδωση, ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες έξω γεννητικών οργάνων

KEY WORDS • Bowenoid papulosis, intraepithelial neoplasia

Η μποβενοειδής βλατίδωση είναι σπάνιο νόσημα των έξω γεννητικών οργάνων που αφορά σε γυναίκες και άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ανήκει στην ευρύτερη ομάδα των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών του τύπου του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Στην αιτιοπαθογένειά της, έχει πλέον επιβεβαιωθεί, η συμμετοχή διαφόρων τύπων του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων και κυρίως των υψηλού κινδύνου HPV 16 και HPV 18. Λόγω της κλινικής ομοιότητας των βλαβών με τα οξυτενή κονδυλώματα, συχνά τα

δύο νοσήματα συγχέονται, με αποτέλεσμα την ελλιπή θεραπεία και τη μακροχρόνια νοσηρότητα των ασθενών. Οι προτεινόμενες μέθοδοι αντιμετώπισης στοχεύουν στην καταστροφή των βλαβών και τον επακόλουθο τακτικό επανέλεγχο, προκειμένου να αποφευχθεί ο δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος.

Περιγραφή περίπτωσης

Γυναίκα ασθενής, 25 ετών, προσήλθε στα Ε.Ι με ε-



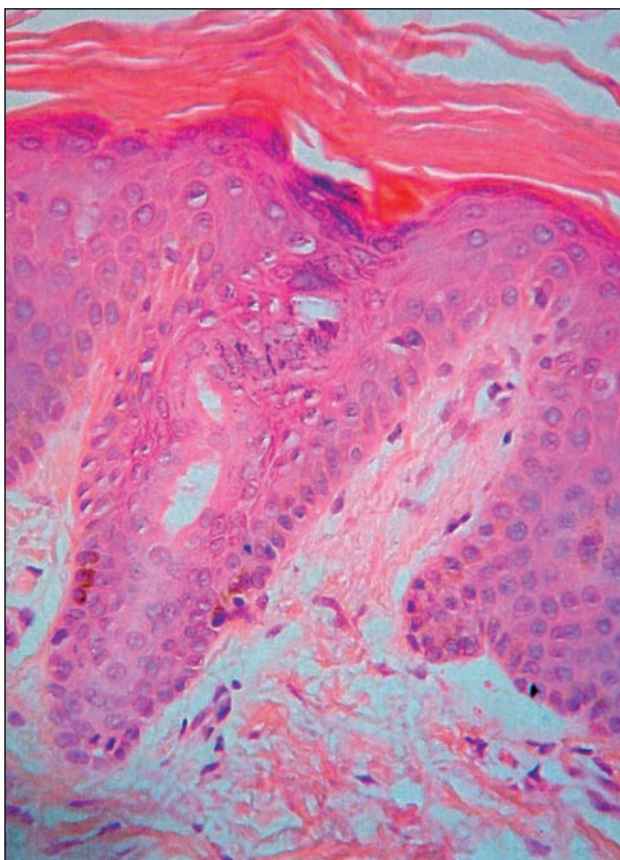
Εικόνα 1 – Κλινική εικόνα πριν την έναρξη της θεραπείας.

ξάνθημα αποτελούμενο από φαιές ελαφρώς επιρμέ-
νες κηλίδες, κατά τόπους συρρέουσες σε πλάκες, με
σαφή όρια και λεία, βελούδινη επιφάνεια, εντοπιζό-
μενο στην περιγεννητική και περιπρωκτική χώρα (Ει-
κόνες 1-2). Το ξάνθημα ήταν ασυμπτωματικό και
χρονολογούνταν από έτους. Το ατομικό ιστορικό της
ασθενούς ήταν ελεύθερο και ο εργαστηριακός έλεγ-
χος ήταν αρνητικός για άλλα συστηματικά ή σεξουα-
λικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Λόγω της χρονιότητας

του προβλήματος και της κλινικής υποψίας μποβено-
ειδούς βλατίδωσης, ακολούθησε βιοψία και ιστολογι-
κή εξέταση. Στο ιστοτεμάχιο διαπιστώθηκε διαταραγ-
μένη αρχιτεκτονική των κυττάρων της ακανθωτής
στοιβάδας, παρουσία ανώμαλων βαθυχρωματικών πυ-
ρήνων, καθώς και η ύπαρξη, σε κάποιες θέσεις, άτυ-
πων μιτώσεων, ευρήματα συμβατά με μποβеноειδή
βλατίδωση (Εικόνα 3). Η ασθενής αρνήθηκε τις προ-
τεινόμενες θεραπείες είτε με επεμβατικές μεθόδους,



Εικόνα 2 – Κλινική εικόνα πριν την έναρξη της θεραπείας.



Εικόνα 3 – Διαταραγμένη αρχιτεκτονική και προσανατολισμός των κυττάρων της ακανθωτής στοιβάδας, ατυπία κερατινοκυττάρων και άτυπες μιτώσεις.

είτε με τοπική εφαρμογή ποδοφυλλίνης, λόγω αδυναμίας μετακίνησης από τον τόπο κατοικίας της.

Με γνώμονα τις βιβλιογραφικές αναφορές και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μετά από τοπική χρήση ιμικουΐμωδης, χορηγήθηκε στην ασθενή μας η κρέμα πυκνότητας 5%, μία φορά την ημέρα, τρεις φορές την εβδομάδα με προοπτική χρήσης επί τρίμηνο. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ερεθισμός στις περιοχές εφαρμογής ήταν μέτριος. Τον τελευταίο μήνα της αγωγής αυτή εφαρμόζονταν 2 φορές την εβδομάδα. Στο τέλος του τριμήνου και μετά την επούλωση, τα αποτελέσματα κρίθηκαν ικανοποιητικά (Εικόνα 4). Ωστόσο, λόγω της μη πλήρους ύφεσης ακολούθησε δεύτερος κύκλος θεραπείας με ιμικουΐμωδη 5% που συνεχίζει μέχρι και σήμερα.

Συζήτηση

Η μποβενοειδής βλατίδωση είναι μια ασυνήθης νόσος των έξω γεννητικών οργάνων και του περινέου, που προσβάλλει σεξουαλικά ενεργούς ενήλικες άνδρες και γυναίκες, σε ίση περίπτωση αναλογία. Κλινικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία ασυμπτωματικών, ερυθρόφαιων βλατίδων και πλακών, με λεία ή μυρμηκιάδη επιφάνεια, στην περιγεννητική και γεννητική χώρα,¹ αν και αναφέρονται περιστασιακά και περιπτώσεις εξωγεννητικής εντόπισης.²

Ιστολογικά παρατηρούνται αλλοιώσεις της επιδερμίδας του τύπου ακανθοκυτταρικού καρκινώματος *in situ*, χαμηλής κακοήθειας, με κυτταρικές ατυπίες, διαταραχή της αρχιτεκτονικής και του προσανατολισμού των κερατινοκυττάρων, καθώς και παρουσία άτυπων μιτώσεων.³ Είναι πλέον παραδεκτό ό-



Εικόνα 4 – Κλινική εικόνα μετά από τρεις μήνες αγωγής με ιμικουΐμωδη.

τι αιτιοπαθογενετικά σχετίζεται με λοίμωξη από διάφορους τύπους των ιών HPV και κυρίως των ογκογόνων 16 και 18. Σπανιότερα και με σειρά συχνότητας ανιχνεύονται οι HPV 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 48, 51, 52, 53 και 54.⁴

Στη διαφοροδιάγνωση, θα πρέπει να αποκλειστούν τα οξυτενή κονδυλώματα, η νόσος Bowen, ο ομαλός λειχήνας, η μολυσματική τέρμινθος, οι συμπυκνωμένες κερατιώσεις και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Η πορεία της νόσου ποικίλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών. Αναφέρονται περιπτώσεις αυτόματης υποχώρησης, χρόνιας σταθερής πορείας, καθώς και εξαλλαγής προς νόσο Bowen ή ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (2,6%).^{1,4,5}

Οι εφαρμοζόμενες μέχρι σήμερα θεραπείες σκοπεύουν στην τοπική καταστροφή των βλαβών με μεθόδους όπως η διαθερμοπηξία και απόξεση, χειρουργική εκτομή, κρυοθεραπεία, φωτοδυναμική θεραπεία, εξάχνωση με laser CO₂ ή Nd:YAG laser, εφαρμογή διαλύματος τριχλωροξικού οξέος 25-50%, κρέμας τρετινοΐνης και κρέμας 5-φθοριοουρακίλης 5%.^{1,4,5} Λόγω της αιτιοπαθογενετικής συσχέτισης της νόσου με τους HPV, τελευταία χρησιμοποιείται η ιμικουϊμόδη, η οποία δρα διεγείροντας την παραγωγή ιντερφερόνης-α και άλλων κυτταροκινών τοπικά, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της κυτταρικής ανοσίας, με αποτέλεσμα την καταστροφή των προσβεβλημένων από τον ιό κυττάρων και τη μείωση του ιϊκού φορτίου. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν την ισχυρή ανασταλτική δράση του φαρμάκου στην νεοαγγειογένεση που προκαλείται από τα κύτταρα του όγκου.⁶ Η απάντηση στη θεραπεία εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου, τον τύπο του ιού, το ιϊκό φορτίο και την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς.⁷ Δεδομένης της φύσης του νοσήματος, ο επανέλεγχος και η παρακολούθηση αυτών των ασθενών, καθώς και η ενθάρρυνσή τους για χρήση προφυλακτικού, είναι επιβεβλημένες. Πρέπει, τέλος, να αναφέρουμε και την προστασία που παρέχει ο εμβολιασμός κατά διαφόρων τύπων του ιού HPV, μεταξύ των οποίων και ο συχνότερα ανιχνευόμενος στη μπόβενοειδή βλατίδωση, HPV 16, από τη νόσο.⁸

Δεδομένου του ότι δεν υπάρχει, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, θεραπευτική αγωγή, η οποία να εγγυάται την ίαση, η ιμικουϊμόδη προτείνεται ως μια εναλλακτική και ασφαλής επιλογή.^{5,7,9,10,11} Απομένει βέβαια να πραγματοποιηθούν μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που να αποδεικνύουν τα όσα ενθαρρυντικά μέχρι στιγμής διαφαίνονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schwartz RA, Stoll HL: Epithelial precancerous lesions. In: Freedberg IM, Fitzpatrick T, Eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol 1. 5th Ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999: 831-2.
2. Johnson TM, Saluja A, Fader D, et al: Isolated extragenital bowenoid papulosis of the neck. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:867-70.
3. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C: *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997; 579:584-6.
4. Schwartz RA, Janniger CK: Bowenoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:261-4.
5. W. M. Porter, N. Francis, D. Hawkins, M. Dinneen, C.B. Bunker: Penile intraepithelial neoplasia: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *British J of Dermatol*. 2002; 147:1159-1165.
6. Majewski S, Marckzak M, Mlynarczyk B, Benninghoff B, Jablonska S. Imiquimod is a strong inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *Int J Dermatol* 2005; 44:14-19.
7. JM Ricard, J Cordoba, M Hernandez, I Esplugues: Extensive genital bowenoid papulosis responding to imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2007; 21:104-143.
8. M. Srodon, M. H. Stoler, G. Baber, R.J. Kurman. The distribution of low and high risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1513-1518.
9. Goorney BP, Polori R: A Case of Bowenoid Papulosis of the Penis Successfully Treated with Topical Imiquimod Cream 5%. *Int J STD AIDS* 2004; 15:833-5.
10. Lucker GP, Speel EJ, Creytens DH, et al: Differences in Imiquimod Treatment Outcome in Two Patients with Bowenoid Papulosis Containing Either Episomal or Integrated Human Papillomavirus 16. *J Invest Dermatol* 2006 Sep 28.
11. Orengo I, Rosen T, Guill CK: Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% imiquimod cream: a case report. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:225-8.

Αθήνηγογραφία: Ε. Σωτηρίου

Α' Δερματολογική Κλινική, ΑΠΘ Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Δεληφών 124, Θεσσαλονίκη
e-mail: elenasotiriou@yahoo.gr