

Doença de Bowen na região perianal tratada com criocirurgia com nitrogênio líquido *

*Perianal Bowen's disease treated with liquid nitrogen cryosurgery**

Aparecida Machado de Moraes ¹
Eliane Ramires Terrazas ⁴

Sílvia Helena Rodrigues Leite ²
Elemir Macedo de Souza ⁵

Maria Letícia Cintra ³

Resumo: Doença de Bowen designa carcinoma *in situ* cuja evolução é lenta e progressiva, geralmente assintomática. Na região perianal essa lesão é pouco freqüente, ocorrendo mais em indivíduos jovens. Quando acomete áreas que não sofreram exposição solar, outros fatores podem estar associados, como HPV, doenças inflamatórias ou neoplasias de cólon. A doença pode ser tratada com cirurgia convencional, criocirurgia ou terapia fotodinâmica. O objetivo é relatar um raro caso clínico da doença de Bowen, em paciente do sexo feminino, jovem, negra, que apresentava uma extensa lesão na região perianal com positividade para HPV. A paciente estava em tratamento para retocolite ulcerativa com suspeita de ter, associadamente, doença de Crohn. Foi tratada com criocirurgia e evoluiu com boa cicatrização do local, sem apresentar sinais de recidiva 34 meses após o tratamento.

Palavras-chave: Criocirurgia; Doença de Bowen.

Summary: Bowen's disease is generally an asymptomatic *in situ* carcinoma that develops slowly. It rarely occurs in the genital region and mainly affects young persons. Skin lesions occurring in areas not exposed to sunlight may be associated with other factors, like HPV, inflammatory disease or colon neoplasia. The disease may be treated by conventional surgery, cryosurgery or photodynamic therapy. The aim is to present the clinical characteristics of a rare case of Bowen's disease in a young, black female, who had a large lesion in the perianal region, which tested positive for HPV. The woman had been undergoing treatment for intestinal ulcerative rectocolitis or Crohn's disease. She was treated with cryosurgery and there was no sign of recurrence during the ensuing 34 months.

Key words: Bowen's disease; Cryosurgery.

INTRODUÇÃO

A Doença de Bowen (DB) designa carcinoma *in situ*, podendo apresentar-se com lesões em placa de contornos nítidos, irregulares, salientes, eritemato-escamativas e até verrucosas, hipo ou hiperpigmentadas e, eventualmente, exulceradas.

INTRODUCTION

Bowen's Disease (DB) refers to an *in situ* carcinoma that may appear as plaque lesions whose borders are sharply demarcated, irregular, salient, erythematous-squamous and even verruca, hypo-or hyperpigmented and, eventually, exulcerated.

Recebido em 02.12.1999. / Received in December, 2nd of 1999.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 17.04.2002. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in April, 17th of 2002.

* Trabalho realizado na Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – FCM/ UNICAMP. / Work done at "Dermatology Department of the Faculdade de Ciências Médicas at Universidade Estadual de Campinas – FCM/ UNICAMP".

¹ Prof. Assist. Doutor- Disc. Dermatologia – FCM-Unicamp. / Ph.D., Assistant Professor, Dermatology Department - FCM-Unicamp

² Residente da Disc. Dermatologia- FCM- Unicamp / Resident of the Dermatology Department - FCM- Unicamp

³ Prof. Assist. Doutor – Disc. Anatomia Patológica – FCM-Unicamp. / Ph.D., Assistant Professor, Pathological Anatomy Department -- FCM- Unicamp

⁴ Ex-estagiária Disc. Dermatologia – FCM-Unicamp. / Former-intern of the Dermatology Department - FCM- Unicamp

⁵ Livre Docente Disc. Dermatologia – FCM-Unicamp. / Adjunct Professor, Dermatology Department - FCM- Unicamp

A evolução é lenta e progressiva, geralmente assintomática, sendo possível a ocorrência de dor local, irritação, prurido e sangramentos.¹

A histopatologia mostra desorganização da epiderme com perda da polaridade celular da basal para a córnea, hiperplasia com fusão das cristas interpapilares, hiperparakeratose com atipias e células diskeratóticas malignas, e presença de mitoses, sem ultrapassar a membrana basal primária.²

Na região perianal, essa anomalia está fortemente associada a doenças inflamatórias do cólon, como retocolite ulcerativa,³ doença de Crohn⁴ e carcinoma do reto,⁵ supostamente devido à irritação local que produzem.^{3,4} O papilomavírus humano (HPV) também tem sido responsabilizado pelo aparecimento desse tumor na região perianal.^{1,6}

Deve-se diferenciá-la da doença de Paget extramamária, carcinoma basocelular, ceratose seborréica, dermatose papulosa nigra, líquen simples crônico, líquen escleroatrófico, melanoma maligno, condiloma acuminado, eczemas e extensão descendente de carcinoma do reto.²

Os recursos terapêuticos estão sendo estudados a fim de se obter tratamento que reduza as complicações e evite as recidivas. As terapias propostas atualmente são excisão cirúrgica,⁷ criocirurgia,⁸ terapia fotodinâmica⁹ e laser.¹⁰

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 33 anos, negra, procurou o serviço de Dermatologia com história de lesão escurecida e pruriginosa surgida na região perianal há oito anos.

Nos antecedentes pessoais, destacou-se o fato de a paciente estar em tratamento de retocolite ulcerativa inespecífica, com suspeita de ter, associadamente, doença de Crohn.

Ao exame dermatológico, apresentava lesão em placa arredondada, hipercrômica, com áreas irregularmente mais claras e com eritema. O centro tinha aspecto escleroatrófico, com pontos mais pigmentados ao redor dessa área. Localizava-se exatamente no sulco interglúteo, medindo cerca de 10cm de diâmetro.

A paciente foi submetida a biópsias na área central e na periferia da lesão. O resultado da histopatologia sugeriu condiloma viral da região perianal, com displasia de alto grau associada. Foi realizado exame imuno-histoquímico, sendo positivo para pool de HPV.

Esses achados foram compatíveis com o diagnóstico de DB, associada ou induzida pelo HPV.

Considerando a localização, extensão e as doenças sistêmicas associadas, propôs-se tratamento criocirúrgico com nitrogênio líquido.

A paciente foi submetida mais uma vez a biópsia nas margens e a um centímetro delas, para avaliar, além da manifestação clínica, o possível acometimento da pele aparentemente normal.

A placa foi dividida em quadrantes. Realizou-se aplicação do nitrogênio líquido, em dois ciclos, por técnica

Its evolution is slow and progressive, generally asymptomatic, with the possible occurrence of local pain, irritation, pruritus and bleeding.¹

Histopathology shows disorganization of the dermis with loss of cellular polarity from the base to the cornea, hyperplasia with fusion of interpapillary crystals, hyperparakeratosis with atypical and malignant dyskeratotic cells, and presence of mytosis, without exceeding the primary basal membrane.²

In the perianal region, this abnormality is strongly associated with inflammatory diseases of the colon, like ulcerative rectocolitis,³ Crohn's disease⁴ and recto carcinoma,⁵ supposedly due to the local irritation produced by the diseases.^{3,4} Human Papillomavirus (HPV) has also been made responsible for the appearance of this tumor in the perianal region.^{1,6}

The disease must be distinguished from Paget's extramammary disease, basocellular carcinoma, seborreica keratosis, dermatosis papulosis nigra, chronic simple lichen, scleroatrophic lichen, malignant melanoma, condylomata acuminatum, eczema and dis colon rectum²

Therapeutic resources are being studied in order to obtain treatment that reduces complications and prevents recurrence. Currently proposed therapies are surgical excision,⁷ cryosurgery,⁸ photodynamic⁹ and laser therapies.¹⁰

CASE REPORT

A 33-year-old black female patient sought dermatological care for a dark and pruriginous lesion that had appeared in the perianal region eight years earlier.

Her personal medical history brought out the fact that the patient had been undergoing treatment for nonspecific ulcerative rectocolitis, suspected to be an associated case of Crohn's disease.

The dermatological test showed the lesion as a rounded and hyperchromic plaque with some irregularly clearer areas, while other areas presented erythema. The center had a scleroatrophic aspect with more pigmented points at the edge of the area. It was located exactly at the intergluteal fold, and measured about 10 cm in diameter.

The patient was submitted to biopsies in the central area of the lesion and in the periphery. The histopathologic result suggested viral perianal condyloma, associated with a high degree displasia. An immuno-histochemical test was performed, which was positive for the HPV pool.

These findings were compatible with the diagnosis of BD, associated or induced by HPV.

Given the site, extension and associated systemic diseases, cryosurgical treatment with liquid nitrogen was proposed.

The patient was submitted once again to a biopsy at the margins and at one centimeter distance from them in order to evaluate its possible occurrence in apparently normal skin in addition to its clinical manifestation.

The plaque was divided into quadrants. Liquid nitrogen was applied in two cycles to each of the delimited qua-

Figura 1: Placa papulosa, hipercrômica, na região perianal.

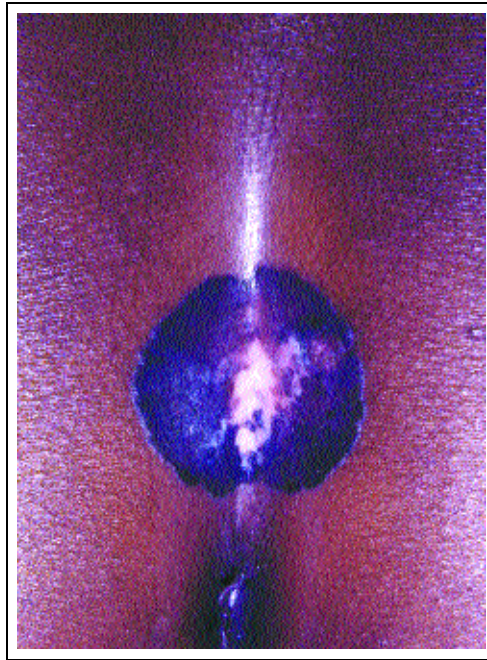


Figure 1: Hyperchromic papulous plaques in the perianal region.

de jato aberto, em *spray*, em cada quadrante demarcado, perfazendo o tempo de congelamento de 40 segundos e o tempo de descongelamento de dois minutos e 20 segundos, em média. Após o procedimento, introduziram-se cefalexina por via oral e analgésicos, durante sete dias (Figuras 1 e 2).

Um dia após a criocirurgia, a paciente referiu dor local. A região tinha lesão bolhosa, tensa, de aproximadamente quatro centímetros que foi desbridada no terceiro dia. Uma semana depois, a região tratada estava com exulceração central com início de processo de cicatrização periférica.

Os exames histopatológicos realizados no pré-operatório demonstraram a doença ativa apenas nas áreas correspondentes à manifestação clínica e sem alterações histopatológicas epiteliais a um centímetro da margem. A ação do criógeno foi mais efetiva na lesão, tendo efeito discreto na pele normal da margem de segurança.

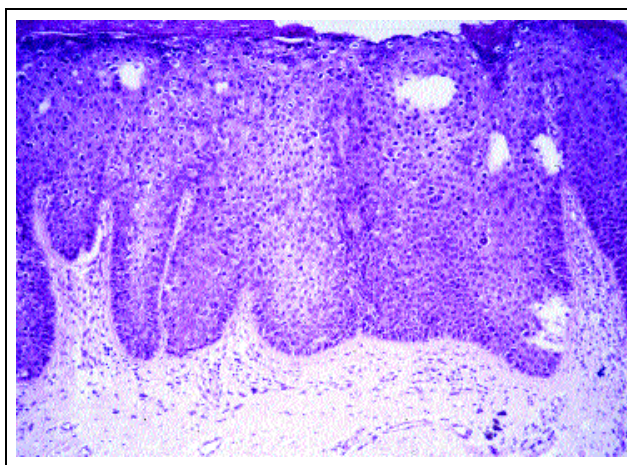
No seguimento de um mês havia área exulcerada de dois centímetros, sem necrose ou sinais flogísticos. Com dois meses, havia pequena área exulcerada central. O restante apresentava excelente cicatrização, com repigmentação inicial.

A região foi reavaliada seis e nove meses após e, nesta última, apresentava repigmentação parcial da lesão. Não houve sinais de recidiva em 34 meses de seguimento (Figura 3).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A DB geralmente acomete indivíduos com idade superior a 50 anos, ocorrendo sobretudo em regiões que sofreram exposição solar. Na região perianal, essa doença é menos freqüente e atinge

Figura 2: Alterações histopatológicas epidérmicas caracterizando o carcinoma *in situ*.



DISCUSSION AND CONCLUSION

BD generally affects individuals older than 50 years of age, and occurs especially in sun-exposed areas. In the perianal region, this disease is less frequent and affects younger individuals in the 30-40 age

Figure 2: Histopathological epidermic alterations characterizing the carcinoma *in situ*.

drants by a technique employing a jet spray, consisting of 40 seconds of freezing and then completed by an average 2-minute-and-20-second interval. After the procedure, cephalexine was administered orally as well as analgesics for seven days (Figure 1 and 2).

A day after cryosurgery, the patient referred to local pain. The region presented an approximately four-centimeter tense bullosa lesion that was shed on the third day. A week later, the region treated presented a central exulceration with the onset of a peripheral process of scarring.

The histopathological examination performed during the pre-operation procedure demonstrated active disease only in the areas corresponding to the clinical manifestation and with no epithelial histopathologic alterations further than one centimeter beyond the margin. The action of the cryogen was more effective in the lesion, with a discreet effect on the normal skin at the safety margin.

In the one-month follow-up there was a two-centimeter exulcerated area, without any necrosis or phlogistic signs. At the two-month mark, a small central exulcerated area remained. The rest showed excellent wound healing with original repigmentation.

The region was reevaluated six and nine months later. Upon the latter evaluation, it showed partial repigmentation of the lesion. There was no sign of recurrence within the 34-month follow-up (Figure 3).

Figura 3:
Lesão cicatricial,
um ano após
a criocirurgia,
em repigmentação.



Figure 3: Scar lesion
one year after
cryosurgery,
in repigmentation.

indivíduos mais jovens, na faixa de 30-40 anos, conforme o caso descrito.⁴ Na maioria das vezes a lesão aparece como placa de contornos nítidos, bem delimitada, podendo ser irregular, saliente e até verrucosa, hipopigmentada. Na paciente aqui descrita a lesão era hiperpigmentada, sugerindo reflexo da pigmentação racial.¹¹ Como a DB tem evolução lenta, progressiva e assintomática, lesões na região perianal são diagnosticadas tardiamente; assim, apresentam-se em grande extensão, como no caso dessa paciente.

Essa doença, como a maioria dos tumores cutâneos, tem forte relação com exposição solar.¹¹ Entretanto, quando ocorre na região perianal, outros fatores têm sido associados. Atualmente, as causas que estão mais relacionadas com o aparecimento da DB na região anogenital relacionam-se às doenças inflamatórias do cólon, como a retocolite ulcerativa e doença de Crohn, e, principalmente, o agente HPV (*Human Pappiloma Virus*). Mediante exames imuno-histoquímicos, o HPV tem sido encontrado com alta frequência nas lesões, tendo mesmo sido isolado em casos de DB extragenital. Os subtipos HPV 16, 18, 34 e 48 estão, possivelmente, mais relacionados com o desenvolvimento da doença na região perianal.¹¹ É interessante ressaltar que o HPV está mais associado à DB em indivíduos da raça negra, de idade jovem, que geralmente apresentam lesões verrucosas ou hiperqueratóticas.¹¹ A paciente estudada era portadora de doença intestinal, não definida clínica e histopatologicamente se retocolite ulcerativa ou doença de Crohn, ou mesmo a associação de ambas. Embora não tivesse lesões hiperqueratósicas, a lesão apresentava-se papulosa. Os exames histopatológico e imuno-histoquímico sugeriram forte associação com HPV.

O estudo histopatológico é fundamental para excluir a possibilidade de carcinomas invasivos e também para análise imuno-histológica, visando associar a lesão a alguns vírus.² A associação viral sugere possibilidade de doença multifocal e conseqüentes recidivas. A propedêutica também deve incluir retossigmoidoscopia e colonoscopia, a cada dois ou três anos, pelo risco de aparecimento de tumores no trato intestinal.⁵

São várias as terapias propostas para o tratamento da DB. As mais citadas são excisão cirúrgica convencional, laser, terapia fotodinâmica e criocirurgia. Nas lesões situadas na região perianal, a escolha do tratamento é cuidadosa

group, in accordance with the case described.⁴ Most frequently, the lesion appears as a plaque whose borders are sharply demarcated, possibly irregular, salient, and even verruca and hypopigmented. In the

patient described in this paper, the lesion was hyperpigmented, suggesting a reflex of racial pigmentation.¹¹ As the course of BD is slow, progressive and asymptomatic, lesions in the perianal region are frequently diagnosed after the fact. This is why they appear over a large area, as in this patient's case.

This disease, like most cutaneous tumors, is strongly related to sun exposure. When occurring in the perianal region, however, other factors have been associated. Currently, the causes most related to the appearance of BD in the anogenital area are related to inflammatory colon diseases, like ulcerative rectocolitis and Crohn's disease and, mainly, to the HPV agent (*Human Pappiloma Virus*). By means of immuno-histochemical tests, HPV has been found at a high frequency in the lesions, and isolated even in cases of extragenital BD. HPV 16, 18, 34 and 48 subtypes are possibly more related to the development of the disease in the perianal region.¹¹ It is interesting to mention that HPV is more associated to BD in young, black-skinned individuals, who generally present verruca or hyperkeratotic lesions.¹¹ The patient studied in this paper was a carrier of intestinal disease, though not clinically or histopathologically defined as to whether it was ulcerative rectocolitis or Crohn's disease, or an association of both. While there were no hyperkeratotic lesions, the lesion did appear papulous. Histopathologic and immuno-histochemical tests strongly suggest association with HPV.

Histopathologic study is fundamental for excluding the possibility of invasive carcinomas and also for immuno-histological analysis, the purpose of which is to associate the lesion to some such virus.² The viral association suggests the possibility of multifocal disease and consequent recurrences. The medical procedure follow-up must also include rectosigmoidoscopy and colonoscopy every two to three years, due to the risk of tumors appearing in the intestinal tract.⁵

Various therapies have been proposed for treating BD. The most cited are conventional excision surgery, laser, photodynamic therapy and cryosurgery. In lesions located in the perianal region, the choice of treatment should be

devido ao alto risco de complicações que podem ocorrer. A excisão cirúrgica convencional é a mais sugerida na literatura, porque extirpa toda a lesão e tem baixo índice de recidiva. Entretanto, na região perianal, a fibrose cicatricial pode produzir incontinência do esfíncter ou estenose do canal, e a plastia do local deve ser realizada no mesmo ato cirúrgico.¹² Considerando-se, ainda, a DB carcinoma intra-epitelial, multifocal, as recidivas podem ser superficiais, laterais à área tratada, a despeito de uma excisão cirúrgica completa na profundidade. No caso descrito, não se propôs a cirurgia porque haveria necessidade de reconstrução com grande enxerto para a reestruturação tanto funcional quanto anatômica da região, e a localização, certamente, não favorecerá um bom resultado.

Das modalidades empregadas, a terapia com laser não é utilizada como primeira escolha devido ao baixo índice de cura.¹²

A terapia fotodinâmica recém-introduzida, que se baseia no uso de substâncias fotossensibilizantes e posterior radiação a laser, tem sido descrita para tumores *in situ*, embora apresente efeitos colaterais, como dor e formação de bolhas, e ainda não ofereça suficiente controle oncológico.¹³

Para essa paciente, foi proposto o tratamento criocirúrgico com nitrogênio líquido, sob forma de *spray*, opção que beneficiava a grande extensão da lesão (10cm de diâmetro), permitindo tratamento em quadrantes e facilidade de acesso do método, exatamente no sulco interglúteo. A criocirurgia é tratamento de fácil execução, podendo ser realizada em ambulatório, sob anestesia local e com baixa morbidade.^{8,13,14} Apresenta poucas complicações, que são, aliás, passíveis de controle, como dor, formação de bolhas e ulcerações.^{8,13,14}

O congelamento da área afetada, nos tempos padronizados, assegura o tratamento na profundidade, tal como foi realizado neste estudo – dois ciclos de congelamento de 40 segundos seguramente atingem toda a espessura da derme e epiderme. O tratamento na lateralidade foi dado no congelamento de margem de segurança de um centímetro. Interessante a observação do efeito criogênico principal sobre a lesão tumoral, pois o desenvolvimento de bolhas e necrose ocorreu, fundamentalmente, no tumor. Na margem de segurança, área clínica e histopatologicamente normal, não ocorreram bolhas e houve leve desprendimento epidérmico. A eliminação da necrose do tumor, além disso, foi mais tardia, iniciando-se em torno do décimo dia de pós-operatório.

A criocirurgia tem sido descrita como método de baixo índice de recidiva e que apresenta a possibilidade de retratamento mais acessível para os tumores cutâneos.^{8,14} É importante ressaltar que essa terapia evolui com boa cicatrização, incluindo repigmentação da pele.^{8,14} No caso em questão, após 34 meses de tratamento, a paciente apresentava excelente cicatrização, sem sinais de retração, com repigmentação da pele e, principalmente, sem sinais de recidiva, a despeito de ainda não ser possível considerar a criocirurgia o melhor tratamento dessa doença. □

made carefully owing to the high risk of complications that may occur. Conventional excision surgery is most suggested in the literature, because it resects the whole lesion and has a low recurrence rate. On the other hand, in the perianal region, scarring (fibrosis) may produce sphincter incontinence and canal stenosis, and the site plasty must be performed in the same surgical operation.¹² Considering the multifocal, intra-epithelial BD carcinoma thus, recurrence may occur on the surface or lateral to the area treated, despite a complete in-depth surgical excision. In the case described, surgery was not proposed because a large reconstructive graft would be necessary for functional as well as anatomic reconstruction of the area, and also because the nature of the site would certainly not facilitate a favored result.

Among the modalities employed, laser therapy is not the first choice owing to the low cure rate.¹²

*The recently introduced photodynamic therapy, based in the use of photosensitive substances and subsequent laser radiation, has been described for *in situ* tumors, however it presents side effects, like pain and blister formation, and still does not offer sufficient oncological control.¹³*

For this patient, liquid nitrogen cryosurgery was proposed in spray form, an option that benefited the large lesion extension (10 cm in diameter), which allowed treatment in quadrants and made access easier, precisely in the intergluteal fold. Cryosurgery is an easy treatment to carry out. It may be performed in an outpatient's clinic, under local anesthetic and with a low morbidity rate.^{8,13,14} There are few otherwise controllable complications, like pain, blister forming and ulcerations.^{8,13,14}

The freezing of the affected area at predetermined time periods guarantees in-depth treatment, as was performed in this study – two 40-second freezing cycles safely reached the entire thickness of the dermis and epidermis. Lateral treatment was done by freezing a 1-cm safety margin. It is interesting to observe the main cryogenic effect on the tumoral lesion, because the development of blisters and necrosis occurs fundamentally in the tumor. In the safety margin, the clinical and histopathologically normal area, there were no blisters and there was light epidermic peeling. Moreover, the elimination of the tumor necrosis occurred later, starting approximately on the tenth day of post-operation.

Cryosurgery has been described as a method having a low recurrence rate, which shows the possibility of a more accessible retreatment for cutaneous tumors.^{8,14} It is important to emphasize that scarring evolves well with this therapy, including skin repigmentation.^{8,14} In the case in question, after 34 months of treatment the patient showed excellent scarring with no signs of retraction, with skin repigmentation and, especially, without any signs of recurrence, despite the uncertainty of whether cryosurgery is the best treatment for this disease. □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Sarmiento JM, Wolff BG, Burgart LJ, Frizelle FA, Ilstrup DM. Perianal Bowen's disease; Associated tumors, Human Papillomavirus, Surgery and others controversies. *Dis Colon Rectum* 1997;40 (8):912-918
2. Beck DE, Fazio VW, Jagelman DG, Lavery IC. Perianal Bowen's disease. *Dis Colon Rectum* 1988;31(6):419-22.
3. Balázs M. Bowenoid change in perianal condyloma acuminatum associated with ulcerative colitis. *Hepato-Gastroenterol* 1991;38:311-3.
4. Beck DE, Harford FJ, Roettger RH. Perianal Bowen's disease associated with Crohn's colitis; report of a case. *Dis Colon Rectum* 1989;32(3):252-5.
5. Beck DE, Fazio VW. Premalignant lesions of the anal margin. *South Med J* 1989;82(4):470-4.
6. Harris AJ, Purdie K, Leigh IM, Proby C, Burge S. A novel Human Papillomavirus identified in epidermodysplasia verruciformes. *Br J Dermatol* 1997;136:587-91.
7. Sagher U, Krausz MM, Peled IJ. V-Y Plasty for perianal reconstruction after resection of tumor. *Surg Gynecol Obstet*; 1992;175 (1):31-2.
8. Graham GF, Hill C. Advances in cryosurgery during the past decade. *Cutis* 1993;52:365-72.
9. Petrelli NJ, Cebollero, JA, Bigas MR Mang. T. Photodynamic therapy in the management of neoplasms of the perianal skin. *Arch. Surg* 1992;127:1436-1438.
10. Boynton KK, Bjorkman DJ. Argon laser therapy for perianal Bowen's disease: A case report. *Lasers Surg Med* 1991;11(4): 385-7.
11. Papageorgiou PP, Koumariou AA, Chu AC. Pigmented Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1998;138(3):515-8.
12. Marchesa P, Fazio VW, Oliari S, Goldblum JR, Lavery IC. Perianal Bowen's disease: A clinicopathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum* 1997;40(11):1286-93.
13. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, Mccoll JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996; 135:766-771.
14. Kuflik EG. Cryosurgery updated. *J Am Ac Dermatol* 1994;31 (6):925-44.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Aparecida Machado de Moraes

Rua General Osório, 1.980 apto. 71 - Cambuí

Campinas SP 13010 112

Fone: 19 32553068

E-mail: amoraes@unicamp.br