

Síndrome de Brooke Spiegler

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Valeria Arretche¹, María Magdalena Vola², Carlos Bazzano³ y Caroline Agorio⁴

RESUMEN

El síndrome de Brooke-Spiegler es una genodermatosis poco frecuente, de transmisión autosómica dominante, que predispone a múltiples tumores anexiales, más comúnmente cilindromas, tricoepiteliomas, espiradenomas. Pacientes con el síndrome de Brooke-Spiegler, cilindromatosis familiar y tricoepitelioma múltiple familiar presentan mutaciones en el gen supresor tumoral CYLD. Actualmente a estas tres entidades se las engloba en el denominado síndrome cutáneo CYLD, ya que representan variaciones fenotípicas de una misma entidad. Presentamos un caso clínico de un hombre de 48 años de edad afectado por el síndrome de Brooke-Spiegler.

Palabras clave: Síndrome de Brooke-Spiegler, cilindroma, tricoepitelioma, espiradenoma

ABSTRACT

Brooke-Spiegler syndrome. Case report and literature review

Brooke-Spiegler syndrome is an uncommon autosomal dominant genetic disorder predisposing to multiple adnexal tumors, most commonly cylindromas, trichoepitheliomas, spiradenomas. Mutations in the tumor suppressor gene CYLD are present in patients with Brooke-Spiegler syndrome, familial cylindromatosis and familial multiple trichoepithelioma. Currently these three entities are encompassed in the so-called CYLD cutaneous syndrome, as they represent phenotypic variations of the same entity. A case of a 48-year-old male affected by Brooke-Spiegler syndrome is reported.

Key words: Brooke-Spiegler syndrome, cylindroma, trichoepithelioma, spiradenoma

► INTRODUCCIÓN

El **síndrome de Brooke-Spiegler** (SBS) es una genodermatosis infrecuente, de herencia autosómica dominante, con penetrancia y expresividad variable. Las diferentes expresiones fenotípicas de este síndrome ocurren por mutaciones en el gen CYLD¹⁻².

Se caracteriza por una predisposición a la formación de múltiples neoplasias benignas de los anexos. Clínicamente se manifiesta por la presencia simultánea y progresiva de tricoepiteliomas, cilindromas, espiradenomas,

pero también se ha visto la presencia de espiradenocilindromas, tricoblastomas, quistes foliculares, y nevo organoide¹. Los tumores se localizan preferentemente en cara y cuero cabelludo y tienen un inicio en la pubertad, para luego aumentar en número y tamaño a lo largo de la vida¹⁻³.

► CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 48 años de edad que consultó en el Servicio de Dermatología por una lesión tumoral topografiada en cuero cabelludo de años de evolución,

¹ Residente de Dermatología, Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas

² Asistente Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas

³ Profesor Agregado Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas

⁴ Profesora Adjunta Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas

Cátedra de Dermatología Médico Quirúrgico. Hospital de Clínicas "Dr Manuel Quintela". Universidad de la Republica. Avenida Italia s/n, Montevideo, Uruguay

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: valeriaarretche@gmail.com

asintomática, con un crecimiento progresivo.

En el **examen clínico** presentaba una lesión tumoral topografiada en cuero cabelludo, localizada en región frontal de 1,5 cm de diámetro mayor, color piel, superficie lisa y de consistencia firme (Fig. 1). En el resto del examen clínico se destaca la presencia a nivel centro facial, frente y retroauricular múltiples pápulas de pocos milímetros, color piel, agrupadas, no infiltradas a la palpación. Dichas lesiones eran asintomáticas, con un comienzo progresivo desde la adolescencia habiendo aumentado en número y tamaño (Figs. 2, 3 y 4).

Como antecedente personal el paciente había sido intervenido quirúrgicamente por otorrinaringólogo por una lesión en el conducto auditivo externo, el cual correspondió histopatológicamente a un espiradenoma. Antecedentes heredo-familiares: padre y hermanos presentaban lesiones cutáneas de similares características.

Se realizó biopsia para estudio histopatológico con hematoxilina-eosina de las distintas lesiones cutáneas descriptas. El **estudio histopatológico** de la lesión en cuero cabelludo informó: una proliferación tumoral dérmica, bien circunscripta, simétrica, constituida por múltiples islotes epiteliales de células basaloides que se disponen con un patrón en rompecabezas. En el estroma se observa tejido con diferenciación ósea. Por las características descriptas se llega al diagnóstico de cilindroma. (Fig. 5) El informe histopatológico de la lesión en nariz informó: tumor localizado en dermis, bien delimitado, simétrico, constituido por nidos epiteliales de células basaloides con distribución en empalizada periférica, presencia de quistes infundibulares. Rodea el tumor un estroma fibroso que se invagina en el interior de los islotes. Por dichas características se realiza el diagnóstico de tricoepitelioma (Fig. 6). El estudio histopatológico de una de las lesiones retroauriculares y otra frontal informó: nódulo redondeado de células basaloides, localizado en dermis, simétrico. A mayor aumento se pue-

de observar la presencia de linfocitos y restos de membrana eosinófila. Por lo que concluye que corresponde a un espiradenoma (Figs. 7 y 8).

► DISCUSIÓN

Presentamos el caso clínico de un paciente portador de múltiples y diversos tumores benignos del tipo de tricoepiteliomas, cilindromas y espiradenomas al que, sumado a su historia familiar, hicimos diagnóstico de **síndrome de Brooke-Spiegler (SBS)**.

Los pacientes con el SBS presentan mutaciones en el gen supresor tumoral CYLD, también denominado gen de la cilindromatosis⁴⁻⁵, localizado en el cromosoma 16q12-q13⁴. Este gen tiene la función de regular la proliferación correcta de los anexos cutáneos⁵, a través de la síntesis de la proteína CYLD, enzima que regula de forma negativa el factor de transcripción NF- κ B⁴. Las alteraciones en este gen causan defectos en la diferenciación de la unidad pilo-sebacea apocrina, dando lugar a la formación de diferentes tumores anexiales⁴.

Mutaciones en el gen CYLD han sido identificadas no sólo en pacientes con SBS, sino también en la cilindromatosis familiar (CF) y en pacientes con tricoepitelioma múltiple familiar (TMF), por lo que estos tres síndromes comparten la misma mutación genética⁶⁻⁷. Rajan y cols. proponen englobar a estas tres entidades en el denominado **síndrome cutáneo CYLD**, haciendo referencia a la enfermedad autosómica dominante causada por la mutación en el gen de la cilindromatosis, caracterizada clínicamente por el desarrollo de múltiples neoplasias originadas de los anexos cutáneos⁶⁻⁷.

La presencia de la mutación en el gen CYLD confirma el diagnóstico, pero no predice la expresión fenotípica, ya que clínicamente se observa la presencia de tricoepiteliomas en TMF, cilindromas en CF y, por último, en el SBS

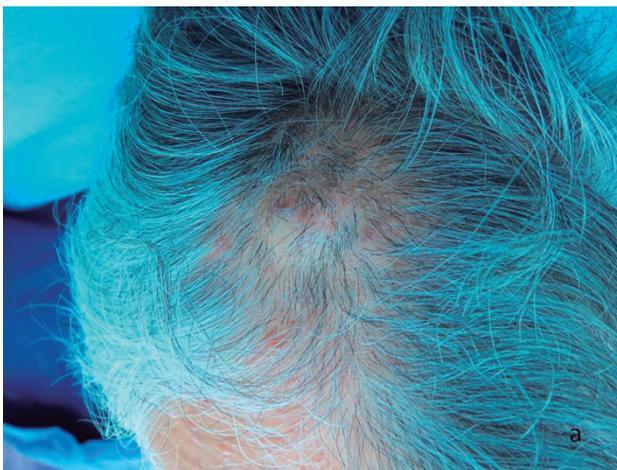


Fig. 1: Foto clínica de cilindroma en cuero cabelludo.



Fig. 2: Tricoepiteliomas múltiples: pápulas de color piel, de pocos milímetros, agrupadas, que predominan en nariz y surco nasogeniano.



Figs. 3 y 4: Múltiples pápulas color piel, localizada en la frente. B. Pápulas color piel agrupadas en región retroauricular.

la presencia de ambos tumores más espiroadenomas⁶⁻⁷. Esta variabilidad de fenotipos se puede observar en miembros de una misma familia que presentan igual mutación, encontrando fenotipo de SBS, CF y TMF, lo que nos demuestra que no existe una clara relación entre el genotipo y fenotipo⁶⁻⁷.

Los **tricoepiteliomas** tienen como origen las células germinativas foliculares⁸. Se presentan como múltiples pápulas o nódulos que pueden variar en unos milímetros

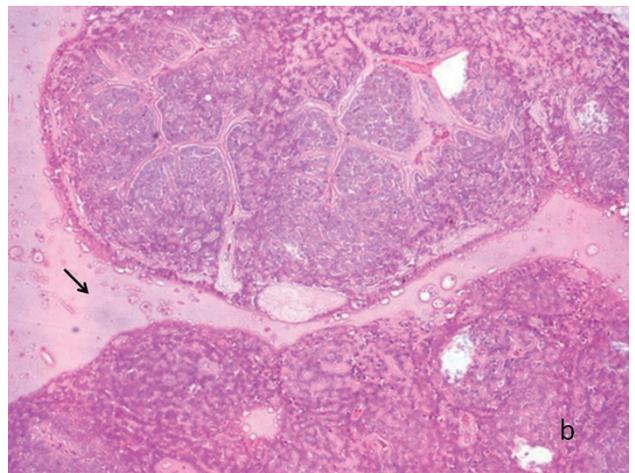


Fig. 5: Cilindroma, tinción con H&E a 4x: se observan islotes de células basaloides, los cuales adquieren la disposición en patrón de rompecabezas, rodeados por membrana basal. En el estroma se destaca la presencia de áreas con tejido de diferenciación ósea.

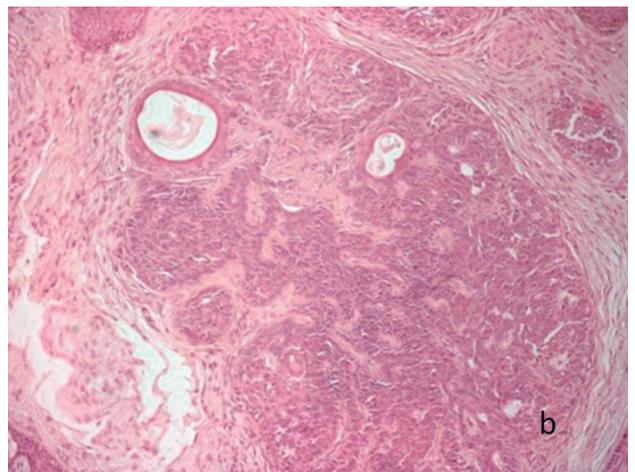
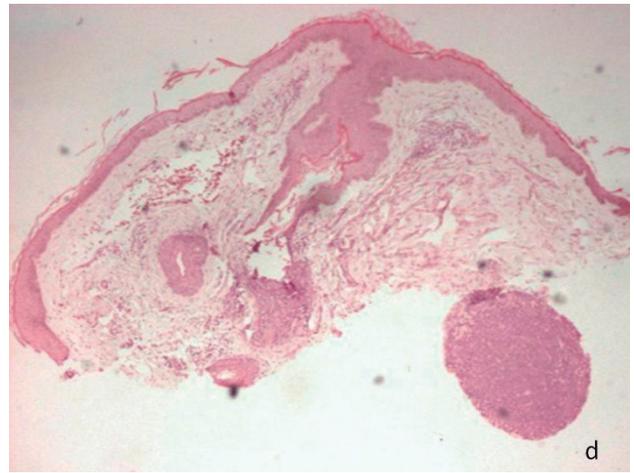
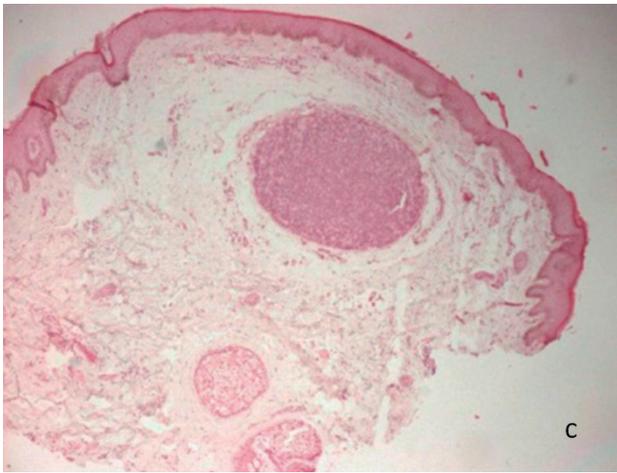


Fig. 6 : Tricoepitelioma, tinción con H&E a 4x. Se observa islotes de células germinativas foliculares con una disposición en empalizada de las células de la periferia, presencia de quistes infundibulares y rodeando al tumor se encuentra un estroma fibroso.

de diámetro, de color piel o traslúcido, y pueden presentar telangiectasias. Se localizan predominantemente a nivel centrofacial⁸, como es el caso de nuestro paciente.

Los **cilindromas** aparecen de forma solitaria o múltiples; estos últimos tienen la particularidad que se localizan en cuero cabelludo conformando el denominado “tumor en turbante”⁹. El cilindroma que presentaba nuestro paciente en cuero cabelludo tuvo la particularidad que en la histopatología se observaban grandes áreas de osificación en el estroma, característica poco común que se ha visto en cilindromas múltiples familiares¹⁰.

Los **espiroadenomas** clínicamente son nódulos o pápulas solitarios, aunque a veces pueden ser múltiples, y en



Figs. 7 y 8: Espiradenoma, tinción H&E 2x Nódulo de células basaloides redondeado, simétrico, localizado en dermis.

algunos casos se describe un patrón linear zosteriforme. Se localizan con mayor frecuencia en cabeza, cuello, aunque pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo¹¹. Nuestro caso clínico presentaba múltiples espiradenomas en región frontal y a nivel retroauricular.

El origen histogenético de los cilindromas como los espiradenomas sigue siendo discutido hasta el día de hoy, ya que se superponen hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos de diferenciación ecrina y/o apocrina⁹⁻¹¹. La coexistencia en una misma lesión con características histopatológicas de dos o incluso de los tres tumores apoya la teoría del origen embriológico que tienen en común¹, por lo que se piensa que el SBS es el resultado de la pérdida de regulación de la unidad folículo-sebáceo-apocrino¹⁻⁵⁻¹².

Los pacientes con SBS tienen más riesgo de desarrollar tumores malignos de las glándulas salivares. Aunque la asociación es muy baja, se ha visto mayor incidencia en pacientes con SBS de adenocarcinomas y adenomas de las glándulas parotídeas y, en menor medida, de las glándulas submaxilares¹³⁻¹⁴.

El **abordaje terapéutico** de las lesiones es de carácter paliativo. Se han descrito diversas opciones, entre ellas la cirugía como una de las opciones más efectivas. En caso de cilindromas aislados se ha planteado la **exéresis quirúrgica**, mientras que en lesiones múltiples se ha propuesto injertos de piel. La electrocoagulación y criocirugía son tratamientos simples y económicos. Otra opción con muy buenos resultados estéticos es el laser Co₂, aunque hay que tener en cuenta los costos económicos y las tasa de recidiva; por último, la radioterapia podría ser una opción en lesiones extensas¹⁵.

Los tratamientos que hemos mencionado no impiden la aparición de nuevos tumores. Se plantea como una opción terapéutica a los inhibidores del NF-kappa β como el ácido salicílico y prostaglandina A1. Existen reportes de casos donde se vio que podrían ser útiles tanto en la prevención como en el tratamiento de los tumores anexiales¹⁶⁻¹⁷.

► CONCLUSIÓN

El SBS es una patología poco frecuente, con una gran variabilidad clínica e histopatológica, incluso en individuos de una misma familia. Actualmente se lo incluye dentro del síndrome cutáneo CYLD junto con la CF y TMF. El paciente que presentamos tenía una característica histopatológica relevante como fue el tejido de diferenciación ósea en el cilindroma de cuero cabelludo.

Aunque el riesgo de transformación maligna de los tumores y la asociación con neoplasias (en particular tumores de las glándulas salivares) es bajo, son pacientes que deberán tener control con un dermatólogo periódicamente.

Es importante tener en cuenta la afectación de la calidad de vida que genera en estos pacientes por el gran compromiso estético, por lo tanto aconsejamos el manejo multidisciplinario.

► BIBLIOGRAFÍA

1. Kasakov, D.V.; Soukup, R.; Mukensnabal, P.; Boudova, L.; Michal, M.: Brooke Spiegler syndrome: report of a case with combined lesions containing cylindromatous, spiradenomatous, trichoblastomatous and sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 27-33.
2. Mataix, J.; Bañuls, J.; Botella, R.; Laredo, C.; Lucas, A.: Síndrome de Brooke Spiegler: una entidad heterogénea. *Actas Dermosifilogr* 2006; 97: 669-672.
3. Gerretsen, A.; Beemer, F.; Deenstra, W.; Hennekam, F.A.; van Vloten, W.A.: Familial cutaneous cylindromas: investigations in five generations of a family. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 199-206.
4. Blake, P.W.; Toro, J.R.: Update of cylindromatosis gene (CYLD) mutations in Brooke-Spiegler syndrome: novel insights into the role of deubiquitination in cell signaling. *Hum Mutat* 2009; 30: 1025-1036.
5. Bowen, S.; Gill, M.; Lee, D.A.; Fisher, G.; Geronemus, R.G.; Vazquez, M.E.; Celebi, J.T.: Mutations in the CYLD gene in Brooke-Spiegler syndrome, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma: lack of genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 919-920.
6. Rajan, N.; Langtry, J.A.; Ashworth, A.; Roberts, C.; Chapman, P.; Burn, J.; Trainer, A.H.: Tumor mapping in 2 large multigenerational families with CYLD mutations: implications for disease management and tumor induction. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1277-1284.

7. Kurimoto, T.; Oiso, N.; Miyake, M.; Kawada, A.: CYLD Cutaneous Syndrome: Familial Cylindromatosis, Brooke-Spiegler Syndrome and Multiple Familial Trichoepithelioma. En: Oiso, N.: Current Genetics in Dermatology. InTech; 2013; Capítulo 14; págs.: 155-158.
8. Bizzanelli, M.G.; Corsi, M.J.; Massone, C.; Bourren, P.; Rodríguez, E.: Tricoepitelioma múltiple. Revisión de la literatura. **Arch Argent Dermatol** 2010; 60: 7-15.
9. Singh, D.D.; Naujoks, C.; Depprich, R.; Schulte, K.W.; Jankowiak, F.; Kübler, N.R.; Handschel, J.: Cylindroma of head and neck: review of the literature and report of two rare cases. **J Craniomaxillofac Surg** 2013; 4: 516-521.
10. Kanitakis, J.; Disant, F.: Ossified cylindroma in familial cylindromatosis (Brooke-Spiegler syndrome). **J Cutan Pathol** 2001; 28: 439-440.
11. Angulo, J.; González-Guerra, E.; Vargas-Machuca, I.; Fariña, M.C.; Martín, L.; Requena, L.: Espiradenomas múltiples con distribución lineal. **Actas Dermosifiliogr** 2006; 97: 31-34.
12. Velázquez, M.D.; Sehtman, A.; Dahbar, M.; Casas, G.; Allevalo, M.A.; Cabrera, H.N.: Síndrome de Brooke-Spiegler. Presentación de un caso que combina tricoepitelioma, espiroadenoma y cilindroma en una misma lesión. **Arch Argent Dermatol** 2007; 57: 191-195.
13. Kakagia, D.; Alexiadis, G.; Kiziridou, A.; Lambropoulou, M.: Brooke-Spiegler syndrome with parotid gland involvement. **Eur J Dermatol**. 2004; 14: 139-141.
14. Campoy, M.V.; Michelena, M.A.; Ferrer, M.A.; Garritano, M.V.; Matamoros, E.; Maradeo, R.; Arena, G.; Chiavassa, A.M.: Síndrome de Brooke-Spiegler asociado a quistes de milium. **Arch Argent Dermatol** 2013; 63: 204-208.
15. Garcia Ruiz, R.; Esteve Martinez, A.; Agusti Mejias, A.; Vilata Corell, J.; Alegre de Miquel, V. Old syndromes, new perspectives: Brooke-Spiegler syndrome. **J Am Acad Dermatol** 2011; 64: AB86.
16. Oosterkamp, H.M.; Neering, H.; Nijman, S.M.; Dirac, A.M.; Mooi, W.J.; Bernards, R.; Brummelkamp, T.R.: An evaluation of the efficacy of topical application of salicylic acid for the treatment of familial cylindromatosis. **Br J Dermatol**. 2006; 155: 182-185.
17. Brummelkamp, T.R.; Nijman, S.M.; Dirac, A.M.; Bernards, R.: Loss of the cylindromatosis tumour suppressor inhibits apoptosis by activating NF-kappaB. **Nature** 2003; 424: 797-801.