

Tricoepitelioma múltiple familiar asociado a cilindroma y espiradenoma. Síndrome de Brooke-Spiegler

Leopoldo Borrego Hernando, Fernando Pinedo Moraleda*, Raquel Rivera Díaz, Purificación Domínguez Franjo* y José Luis López Estebaranz

Unidad de Dermatología y de *Anatomía Patológica. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón. Madrid.

Resumen.—El síndrome de Brooke-Spiegler es un cuadro clínico, de herencia autosómica dominante, caracterizado por el desarrollo de tricoepiteliomas múltiples y cilindromas. Muy ocasionalmente se han descrito pacientes afectados de este síndrome que presentaban además espiradenomas. Se describe un caso de una mujer de 47 años de edad con tricoepiteliomas familiares que desarrolló cilindromas, mostrando en una misma lesión características de cilindroma y de espiradenoma. Sus dos hijas y su hijo presentaban tricoepiteliomas múltiples.

La presencia de espiradenoma y cilindroma en una misma lesión, y dentro del cuadro del tricoepitelioma múltiple familiar, apoya la relación histogenética común entre cilindromas y espiradenomas, incluyendo su diferenciación hacia la unidad pilosebácea. La asociación de estos tres tipos tumorales sugiere la teoría de que estas tres neoplasias se originan en una célula pluripotencial común de la unidad folículo-sebáceo-apocrina.

Palabras clave: tricoepitelioma, cilindroma, espiradenoma, síndrome de Brooke-Spiegler.

Borrego Hernando L, Pinedo Moraleda F, Rivera Díaz R, Domínguez Franjo P, López Estebaranz JL. Tricoepitelioma múltiple familiar asociado a cilindroma y espiradenoma. Síndrome de Brooke-Spiegler. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(4):254-8.

MULTIPLE HEREDITARY TRICHOEPITHELIOMA ASSOCIATED TO CYLINDROMA AND SPIRADENOMA. BROOKE-SPIEGLER SYNDROME

Abstract.—Brooke-Spiegler syndrome is characterized by the development of multiple trichoepitheliomas and cylindromas. In addition, spiradenomas have been observed occasionally in this autosomal dominant inherited disease. We report a 47-year-old woman with multiple trichoepitheliomas and lesions which present simultaneously areas compatible with cylindroma and spiradenoma. Her two daughters and her son were affected by multiple trichoepitheliomas.

The presence of spiradenomatous and cylindromatous areas in the same lesion and in the setting of multiple familial trichoepitheliomas supports the concept of a histogenetic relationship between cylindromas and spiradenomas, including their differentiation toward the pilosebaceous unit. The association of these three different adnexal neoplasms supports the theory that all these tumors are derived from a pluripotential germ cell with differentiation towards the folliculo-sebaceous-apocrine unit.

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

INTRODUCCIÓN

La asociación de tricoepiteliomas múltiples hereditarios y cilindromas constituye un síndrome muy poco frecuente (Brooke-Spiegler) de herencia autosómico-dominante y penetrancia variable¹. Raramente se han descrito casos de espiradenomas dentro de este cuadro. La presencia de esta asociación refuerza la teoría de la existencia de una alteración a nivel de las células pluripotenciales de la unidad folículo-sebáceo-apocrina capaz de originar tumores con distinta diferenciación.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 47 años de edad que desde la infancia presentaba lesiones asintomáticas, de apa-

rición progresiva, sobreelevadas en surcos nasogenianos. Tres años antes de la primera consulta le extirparon en otro centro una lesión nodular de zona parietal derecha con resultado histológico de cilindroma; consultó por dos lesiones, semejantes a la extirpada, localizadas en área preauricular y en cuero cabelludo. La paciente tenía tres hijos (un varón de 23 y dos mujeres de 20 y 19 años) con lesiones de aparición progresiva desde la infancia, semejantes a las de la paciente, localizadas en frente y surcos nasogenianos. No presentaba otros antecedentes personales ni familiares de interés clínico ni dermatológico.

En la exploración clínica se apreciaron en frente, surcos nasogenianos y área preauricular lesiones papulosas, de pocos milímetros de diámetro, translúcidas, agrupadas, redondeadas, no infiltradas de consistencia igual al resto de la piel. En área preauricular izquierda presentaba una lesión tumoral de 0,8 x 0,4 cm, rosada, de consistencia blanda, bien delimitada, no adherida en profundidad, con piel suprayacente sin cambios (fig. 1); en sien derecha presenta otra lesión de 0,3 cm similar a la anterior.

Correspondencia:

Leopoldo Borrego. C./ Galileo, 4-6, 4.º B-C. 35010 Las Palmas de Gran Canaria. Correo electrónico: lborregoh@meditex.es

Aceptado el 10 de diciembre de 2000



Fig. 1.—Lesión tumoral rosada localizada en área preauricular, lesiones papulosas translúcidas en la piel adyacente.

Se realizó extirpación de la lesión tumoral preauricular izquierda y biopsia por afeitado de una lesión papulosa preauricular de la paciente. Se electrocoagularon las lesiones mayores del varón de 23 años y de la hija de 19 con resultado cosmético satisfactorio.

El estudio histológico de la lesión preauricular mostraba una neoformación de células basaloideas, sin conexión epidérmica, en cuya porción inferior había grandes lóbulos redondeados, mientras que en su porción superior los lobulillos estaban agregados «en rompecabezas» (fig. 2) con formación de conductos y membrana basal prominente (fig. 3). Los grandes nódulos profundos mostraban una sábana de pequeñas células de núcleo muy teñido, salpicada de luces tapizadas por células mayores y más claras. En los intersticios había material hialino (fig. 4). Se trataba, por tanto, de una mezcla de los patrones del cilindroma (arriba) y espiradenoma (abajo).

Las lesiones papulosas fueron semejantes en las muestras de los tres pacientes, mostrando tumores basaloideos circunscritos, con estroma fibrocítico y clara diferenciación folicular (fig. 5).

DISCUSIÓN

En 1892 Brooke describió la presencia de las lesiones tumorales del tricoepitelioma, denominándolas epiteloma adenoide quístico. En el mismo año Fordyce las denominó epiteloma múltiple benigno quístico de la piel^{2,3}; sin embargo, en referencia a su diferenciación folicular, la denominación de tricoepitelioma se considera hoy día como la más apropiada⁴. Los tricoepiteliomas se pueden presentar como lesiones aisladas o solitarias. La forma múltiple, de presentación familiar y herencia autosómica dominante, se ha asociado mediante técnicas de liga-

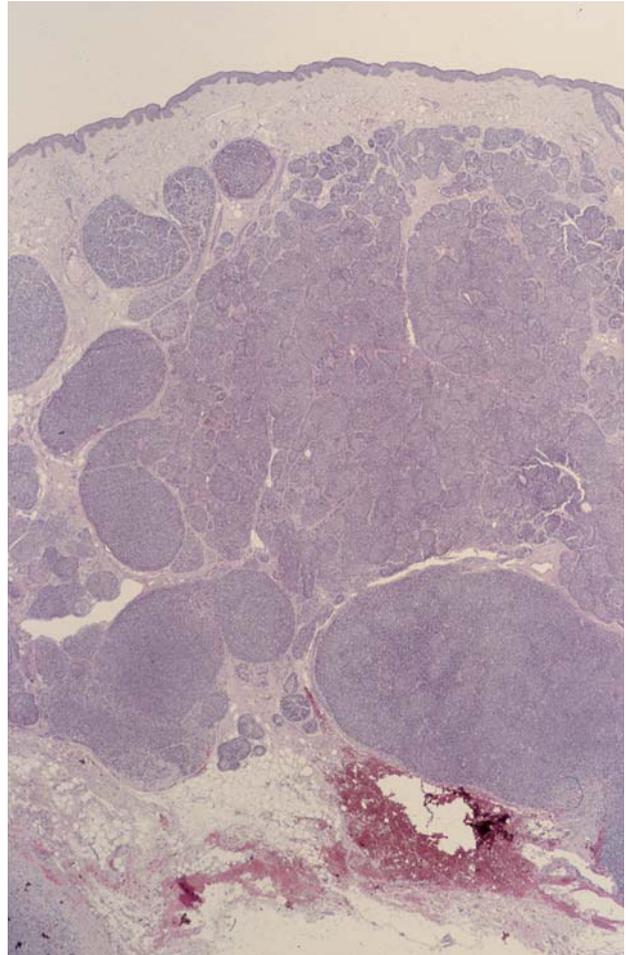


Fig. 2.—Extirpación de la lesión tumoral que muestra en su porción inferior grandes lóbulos tumorales redondeados, mientras que en su porción superior hay pequeños lobulillos agregados «en rompecabezas» (hematoxilina-eosina 100).

miento genético con un gen supresor localizado en el cromosoma 9p21⁵. Clínicamente se caracteriza por presentar numerosas lesiones indoloras, papulosas,

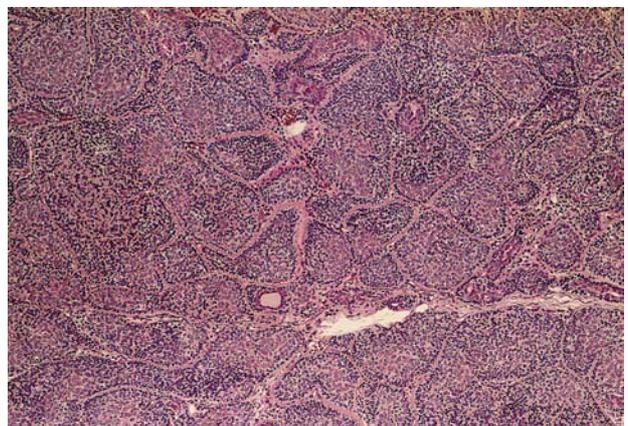


Fig. 3.—Detalle de la porción superior «cilindromatosa» con formación de conductos y membrana basal prominente (PAS 200).

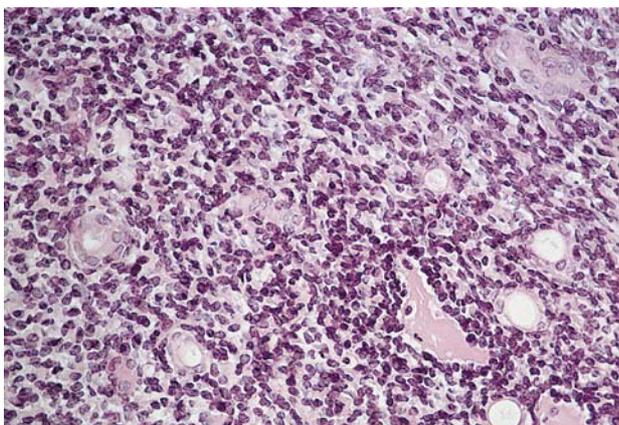


Fig. 4.—Detalle de la porción inferior (espiradenoma) con células de núcleo muy teñido, con formación de conductos y depósito de material hialino (hematoxilina-eosina 400).

de pocos milímetros de diámetro, translúcidas, pseudovesiculosas, agrupadas preferentemente en los surcos nasogenianos, nariz y frente. Ocasionalmente, las lesiones pueden sugerir los angiofibromas de la esclerosis tuberosa, los carcinomas basocelulares del síndrome de Gorlin, el hamartoma folicular múltiple familiar, el carcinoma basocelular infundibuloquistico múltiple familiar o incluso la sarcoidosis^{4, 6, 7}. Las formas solitarias forman tumores mayores, de varios centímetros de diámetro. Histológicamente se caracterizan por presentar islas de células basaloides, rodeadas de un estroma fibrocítico, que ocasionalmente se invagina en los islotes celulares, semejando papilas foliculares rudimentarias. En ocasiones presentan quistes con abundantes gránulos de tricohialina¹. Se ha descrito excepcionalmente malignización de tricoepiteliomas múltiples familiares⁸ y presencia de carcinomas basocelulares asociados⁹⁻¹².

El cilindroma fue descrito inicialmente por Ansell en 1842 en una familia con lesiones múltiples localizadas

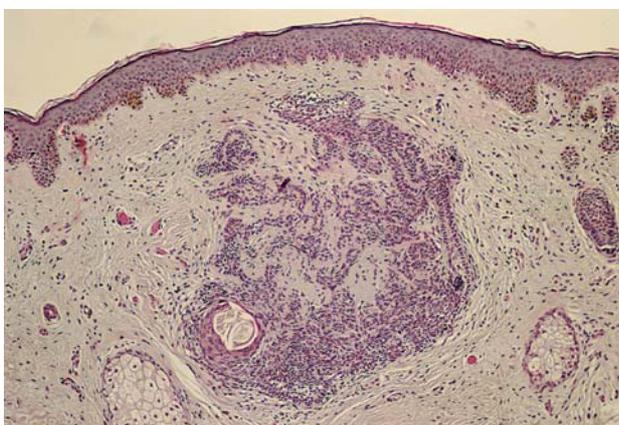


Fig. 5.—Biopsia de una lesión papulosa de surco nasogeniano que muestra una tumoración basaloides, con estroma fibrocítico peritumoral y diferenciación folicular (hematoxilina-eosina 200).

en el cuero cabelludo; sin embargo, fue Billroth en 1859 quien lo denominó cilindroma basándose en la membrana hialina que rodea los lobulillos tumorales. Los cilindromas se presentan de forma esporádica como lesiones aisladas, o de forma familiar con lesiones múltiples. Se ha determinado que la anomalía cromosómica de la cilindromatosis residiría en el cromosoma 16q^{13, 14}. Los tumores son habitualmente de lento crecimiento se localizan preferentemente en el cuero cabelludo y no se han descrito en palmas ni en plantas. Histológicamente las dos variedades clínicas de cilindromas son indistinguibles, presentando masas irregulares de células basaloides, dispuestas típicamente en «rompecabezas» y rodeadas de una membrana PAS positiva. Este material PAS positivo se puede encontrar también en el interior de los lobulillos celulares. Su malignización es excepcional, perdiendo sus células el carácter basaloides y la membrana eosinófila que las rodea. Su histogénesis ha sido muy discutida. Su mayor frecuencia en el cuero cabelludo sugiere un origen folicular. No obstante, hay estudios de inmunohistoquímica y de microscopio electrónico que sugieren tanto una diferenciación ecrina como apocrina^{15, 16}.

El espiradenoma, revisado y definido como entidad por Kersting y Helwig en 1956¹⁷, se presenta habitualmente como un nódulo aislado, a menudo doloroso, en cualquier localización, aunque ocasionalmente se ha descrito agrupado o con disposición zosteriforme. Histológicamente se presenta como uno o varios lóbulos intradérmicos de células basaloides, con o sin cápsula fibrosa y presencia de diferenciación ductal. Ocasionalmente se observa presencia de material hialino rodeando los lobulillos o incluso en el interior de ellos, como se aprecia en el cilindroma. Aunque muy poco frecuente, se ha descrito su variedad maligna¹⁵.

La aparición de cilindromas en combinación con tricoepiteliomas familiares es un cuadro bien definido aunque poco frecuente. De la serie de 50 pacientes con tricoepitelioma múltiple revisados por Gray y Helwig¹⁸, en dos pacientes también se diagnosticaron cilindromas, presentando uno de estos pacientes quistes renales y pulmonares. La presencia de cilindromas simultáneamente a tricoepiteliomas familiares fue descrita por Adamson en 1914, estando establecida actualmente su herencia autosómica dominante. Asimismo también se ha descrito la presencia de quistes miliares dentro de este cuadro^{1, 19-22}. Aunque las lesiones de cilindroma y tricoepitelioma se presentan de forma independiente en cada paciente, en algún caso se ha encontrado una lesión tumoral con coexistencia de las dos diferenciaciones²³. La asociación entre espiradenoma y cilindroma está ampliamente reconocida y no es raro encontrar lesiones tumorales que presentan porciones de espiradenoma y otras con patrón arquitectural de cilindroma, habiéndose incluso propuesto el término de espiradenocilindroma²³⁻²⁸. La presencia en un mismo paciente de lesiones de espiradenoma

y cilindroma ha sido descrita dentro del cuadro de cilindromas múltiples familiares²⁹. Otro cuadro familiar en el que se ha descrito asociación de espiradenoma y cilindroma junto con tricoepiteliomas es el síndrome de Brooke-Spiegler, como el caso aquí presentado^{2, 8, 21-23, 25, 28, 30-33}. Actualmente está bien aclarada la separación entre la cilindromatosis múltiple familiar y el síndrome de Brook-Spiegler, tanto por sus rasgos clínicos (la ausencia o presencia de tricoepiteliomas) como por la distinta localización de la anomalía cromosómica. Mucho más raramente se ha descrito la presencia exclusiva de espiradenomas con tricoepiteliomas en un mismo paciente^{34, 35}, tricoepiteliomas en una generación y cilindromas en otra³⁶, o la asociación de estos tumores con adenoma de glándula salivar^{37, 38}.

Los espiradenomas y los cilindromas son tumores con unas características citológicas muy semejantes y sus diferencias se basan en sus características arquitecturales³⁹. Los primeros presentan grandes lóbulos epiteliales separados por tejido conectivo, con una membrana basal fina, mientras que los cilindromas se disponen en pequeños lobulillos epiteliales densamente agregados «en rompecabezas» con una membrana basal hialina prominente; se ha considerado a ambos tipos tumorales como dos variedades de un mismo tumor y puede ser que muchos casos diagnosticados de cilindromas antes de la descripción del espiradenoma, pudieran ser clasificados hoy día con este último término³⁵. Si bien parece haber tradición evidente en atribuir una diferenciación ecrina al espiradenoma¹⁷, al cilindroma se le ha atribuido una diferenciación tanto ecrina como apocrina^{15, 40}. La existencia de casos familiares, como el presente, con lesiones tumorales de diferenciación glandular y folicular avala la hipótesis de la existencia de células pluripotenciales en la unidad folículo-sebáceo-apocrina en las que una alteración en los genes que regulan su desarrollo originaría tumores aneiales de distinta diferenciación^{16, 36}.

El abordaje terapéutico del tricoepitelioma familiar, siempre con un carácter paliativo, ha sido diverso, con electrocoagulación, crioterapia, dermabrasión, láser de CO₂ o, en casos especiales, la radioterapia^{1, 3, 4}. Nuestros pacientes fueron tratados con electrocoagulación de las lesiones papulosas faciales y extirpación quirúrgica mediante cierre directo de las lesiones nodulares tumorales, con un resultado satisfactorio. En casos de cilindromas múltiples en cuero cabelludo se ha propuesto injerto de piel total²³.

BIBLIOGRAFÍA

- Burrows NP, Russell Jones R, Smith NP. The clinicopathological features of familial cylindromas and trichoepiteliomas (Brooke-Spiegler syndrome): a report of two families. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:332-6.
- Berberian BJ, Sulica VI, Kao GF. Familial multiple eccrine spiradenomas with cylindromatous features associated with epithelioma adenoides cysticum of Brooke. *Cutis* 1990; 46:46-50.
- Sierra Valenti X. Tricoepitelioma múltiple familiar. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:507-10.
- Jaqueti G, Soto Melo J, Ledo Pozueta A, González P, Corripio F. Tricoepiteliomas familiares múltiples. *Actas Dermosifiliograf* 1973;64:219-30.
- Harada H, Hashimoto K, Ko MSH. The gene for multiple familial trichoepithelioma maps to chromosome 9p21. *J Invest Dermatol* 1996;107:41-3.
- Brownstein M. Basaloid follicular hamartoma: solitary and multiple types. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:237-40.
- Requena L, Fariña MC, Robledo M, et al. Multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinomas. A genodermatosis different from nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Dermatol* 1999;135:1227-35.
- Gerretsen AL, Beemer FA, Deenstra W, Hennekam FAM, van Vloten WA. Familial cutaneous cylindromas: investigations in five generations of a family. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:199-206.
- Johnson SC, Bennet RG. Occurrence of basal cell carcinoma among multiple trichoepitheliomas. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:322-6.
- Zarco Olivo C, Ortiz de Frutos FJ, Ivars Amorós J, Gil Martín R, Vanaclocha Sebastián F, Iglesias Díez L. Desarrollo de epitelomas basocelulares sobre tricoepiteliomas hereditarios múltiples. *Actas Dermosifiliogr* 1989;80:537-40.
- Harada H, Hashimoto K, Toi Y, Yotsumoto S, Ko MSH. Basal cell carcinoma occurring in multiple familial trichoepithelioma: detection of loss of heterozygosity in chromosome 9p. *Arch Dermatol* 1997;133:666-7.
- Carapeto FJ. Tricoepitelioma múltiple con variable evolución de sus lesiones (malignización y regresión espontánea). *Med Cutan Iber Lat Am* 1977;1:65-70.
- Welch JP, Wells RS, Kerr CB. Ancell-Spiegler cylindromas (turban tumours) and Brooke-Fordyce trichoepitheliomas: evidence for a single genetic entity. *J Med Genet* 1968;5:29-35.
- Biggs PJ, Wooster R, Ford D, Chapman P, Mangion J, Quirk Y et al. Familial cylindromatosis (turban tumor syndrome) gene localised to chromosome 16q12-q13: evidence for its role as a tumor suppressor gene. *Nature Genet* 1995;11: 441-3.
- Weedon D. *Skin Pathology*. 2nd ed. Edimburg: Churchill Livingstone; 1997. p. 737-9.
- Schirren CG, Wörle B, Kind P, Plewig G. A nevoid plaque with histological changes of trichoepithelioma and cylindroma in Brooke-Spiegler syndrome. *J Cutan Pathol* 1995; 22:563-9.
- Kersting DW, Helwig EB. Eccrine spiradenoma. *Arch Dermatol* 1956;73:199-227.
- Gray HR, Helwig EB. Epithelioma adenoides cysticum and solitary trichoepithelioma. *Arch Dermatol* 1963;87:102-14.
- Carsuzaa F, Carloz E, Lebeuf M, Grob JJ, Arnoux D. Trichoépithéliomes multiples, cylindromes, grains de milium, dégenérescence carcinomateuse. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:746-8.
- Guillot B, Buffière I, Barnéon G, Bensandoun D, Guilhou JJ, Meynadier J. Tricho-épithéliomes multiples, cylindromes, grains de milium. Une entité. *Ann Dermatol Venereol* 1987;114:175-82.

21. Delfino M, D'Anna F, Iannello S, Donofrio V. Multiple hereditary trichoepithelioma and cylindroma (Brooke-Spiegler syndrome). *Dermatologica* 1991;183:150-3.
22. Rasmunssen JE. A syndrome of trichoepitheliomas, milia and cylindromas. *Arch Dermatol* 1975;111:610-4.
23. Pfaltz M, Schyder UW. A case of familial cylindromas and trichoepitheliomas. *Dermatologica* 1989;179:106-9.
24. López Bran, de Eusebio Murillo E, Martín Rodríguez F, et al. Cilindroma: a propósito de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:297-302.
25. Michal M, Lamovec J, Mukensnabl P, Pizinger K. Spiradenocylindromas of the skin: tumors with morphological features of spiradenoma and cylindroma in the same lesion: report of 12 cases. *Pathol Inter* 1999;49:419-25.
26. Kawakubo Y, Okano M, Iizuka M, Ohkido M. Multiple ekkrine Spiradenome. Histologische Assoziation mit dermalelem Zylindrom. *Hautarzt* 1995;46:651-5.
27. Goette DK, McConnell MA, Fowler VR. Cylindroma and eccrine spiradenoma coexistent in the same lesion. *Arch Dermatol* 1992;118:273-4.
28. Cecchi R, Crudeli F, Fedi E, Giomi A. Tricoepitelioma multiplo, cilindroma, spiradenoma eccrino presenti in una stessa famiglia. *Gior Ital Dermatol Venereol* 1985;20:149-52.
29. Wright S, Ryan J. Multiple familial eccrine spiradenoma with cylindroma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990;70:79-82.
30. Gottschalk HR. Dermal eccrine cylindroma, epithelioma adenoides cysticum of Brooke and eccrine spiradenoma. *Arch Dermatol* 1974;110:473-4.
31. Pereiro Ferreiros M, Pereiro M, Cebreiro C, Toribio J. Asociación de tricoepiteliomas múltiples, cilindromas y espiroadenomas: estudio de un familia. *Actas Dermosifiliogr* 1990;81:762-5.
32. Magnin PH, Duhm G, Casas JG. Espiroadenoma, cilindroma cutáneo y tricoepitelioma multiple familiar. *Med Cutan Iber Lat Am* 1977;3:179-88.
33. Garat H, Loche F, Gorget B, Rumeau H, Lamat L, Bazex J. Syndrome de Brooke-Spiegler. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:513-7.
34. Ikeya T. Multiple linear eccrine spiradenoma associated with multiple trichoepithelioma. *J Dermatol* 1987;14:48-53.
35. Weyers W, Nilles M, Eckert F, Schill WB. Spiradenomas in Brooke-Spiegler syndrome. *Am J Dermatopathol* 1993;15: 156-61.
36. Puig L, Nadal C, Fernández-Higuera MT, Alegre M, de Moragas JM. Brooke-Spiegler syndrome variant: segregation of tumor types with mixed differentiation in two generations. *Am J Dermatopathol* 1998;20:56-60.
37. Rockerbie N, Solomon AR, Woo TY, Beals TF, Ellis CN. Malignant dermal cylindroma in a patient with multiple dermal cylindromas, trichoepitheliomas, and bilateral dermal analogue tumors of the parotid gland. *Am J Dermatopathol* 1989;11:353-9.
38. Ferrándiz C, Campo E, Baumann E. Dermal cylindromas (turban tumour) and eccrine spiradenomas in a patient with membranous basal cell adenoma of the parotid gland. *J Cutan Pathol* 1985;12:72-9.
39. Van der Putte S. The pathogenesis of familial multiple cylindromas, trichoepitheliomas, milia and spiradenomas. *Am J Dermatopathol* 1995;17:271-80.
40. Penneys NS, Kaiser M. Cylindroma expresses immunohistochemical markers linking it to eccrine coil. *J Cutan Pathol* 1993;20:40-3.