

Síndrome de Brooke-Spiegler: una entidad heterogénea

J. Mataix^a, J. Bañuls^a, R. Botella^a, C. Laredo^b y A. Lucas^a

^aServicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Alicante. España.

^bServicio de Cirugía Plástica. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Resumen.—El síndrome de Brooke-Spiegler es una genodermatosis infrecuente, de transmisión autosómica dominante, que predispone a la aparición de diferentes neoplasias anexiales. Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples cilindromas, tricoepiteliomas y, ocasionalmente, espiroadenomas.

Aunque el síndrome de Brooke-Spiegler, la cilindromatosis familiar y el tricoepitelioma múltiple familiar fueron inicialmente descritos como entidades distintas, recientemente se han identificado idénticas mutaciones en el gen de la cilindromatosis, por lo que se ha sugerido que representan variaciones fenotípicas de una misma entidad. En este artículo presentamos el caso de una mujer y su hija, ambas afectas por esta rara genodermatosis.

Palabras clave: síndrome de Brooke-Spiegler, tricoepiteliomas, cilindromas, espiroadenomas.

BROOKE-SPIEGLER SYNDROME: AN HETEROGENEOUS ENTITY

Abstract.—The Brooke-Spiegler syndrome is a rare, autosomally dominant disease with a predisposition to develop different adnexal tumors. Clinically it is characterized by the presence of multiple cylindromas, trichoepitheliomas, and occasionally, spiradenomas.

Although Brooke-Spiegler syndrome, familial cylindromatosis and multiple familial trichoepithelioma were initially described as separate entities, the recently identified identical mutations in the gene of cylindromatosis suggest that they represent phenotypic variations of the same entity. In this article we present the case of a woman and her daughter, both affected by this rare genodermatosis.

Key words: Brooke-Spiegler syndrome, trichoepitheliomas, cylindromas, spiradenomas.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brooke-Spiegler (SBS) (OMIM 605041) es una rara genodermatosis, de transmisión autosómica dominante y penetrancia variable, que predispone a la aparición de distintas neoplasias anexiales. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia simultánea de múltiples cilindromas, tricoepiteliomas y, ocasionalmente, espiroadenomas. Los primeros tumores suelen aparecer durante la pubertad, mostrando una discreta predilección por el sexo femenino. Progresivamente, aumentan en número y tamaño a lo largo de la vida¹⁻³. Algunos autores proponen incluir los epitelomas basocelulares^{4,5} y los siringomas⁶ dentro del mismo espectro clínico, pero la frecuencia tan alta con la que aparecen entre la población general, particularmente los primeros, dificulta el establecimiento de una auténtica relación más allá de lo puramente casual.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 35 años de edad presentaba desde hacía 10 años lesiones cutáneas asintomáticas, de apa-

rición progresiva, en la zona facial (fig. 1A) y el cuero cabelludo (fig. 2A). La paciente tenía dos hijos, un niño y una niña de 8 y 12 años de edad, respectivamente. La hija presentaba lesiones similares, aunque mucho menos numerosas, en el área centrofacial (fig. 3). La paciente no presentaba otros antecedentes personales ni familiares de interés.

La exploración física revelaba múltiples lesiones papulosas, de pocos milímetros de diámetro y coloración translúcida, que se agrupaban en el área nasogeniana. De manera simultánea se apreciaban múltiples lesiones nodulares bien delimitadas, de coloración rosada y consistencia blanda, en frente y cuero cabelludo.

El estudio histológico de una de las lesiones centrofaciales mostraba múltiples agregados de células basaloideas junto con pequeños espacios quísticos queratinizados (fig. 1B). La biopsia escisional de una de las lesiones del cuero cabelludo demostró un nódulo dérmico bien delimitado, constituido por agregados de células de aspecto basaloide densamente agregadas, y rodeados de un material muy eosinofílico (fig. 2B). Estos hallazgos histológicos eran compatibles con tricoepiteliomas y cilindromas, respectivamente. A su vez, el estudio de las lesiones faciales de la hija puso de manifiesto hallazgos histológicos compatibles con tricoepiteliomas.

Tras 10 años de seguimiento, la madre ha presentado un aumento progresivo en el número y el tamaño de las lesiones, lo cual constituye un trastorno muy desfigurante. La hija continúa sin presentar lesiones

Correspondencia:

Javier Mataix. Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario. Avda. Pintor Baeza, s/n. 03010. Alicante. España. mataixdiaz@hotmail.com

Recibido el 20 de abril de 2006.

Aceptado el 15 de septiembre de 2006.

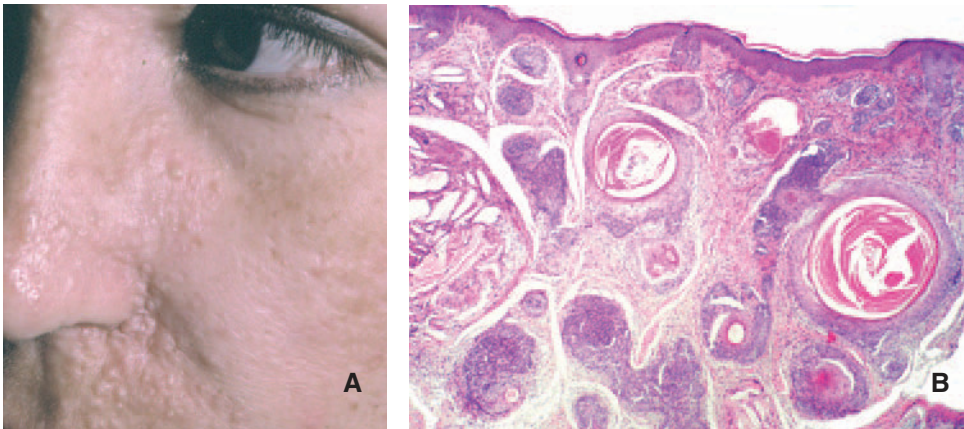


Fig. 1.—A) Lesiones papulosas de coloración translúcida agrupadas en el área nasogeniana. B) Nidos de células basaloides y pequeños quistes infundibulares, rodeados de un estroma fibrocitico (H&E, $\times 40$).

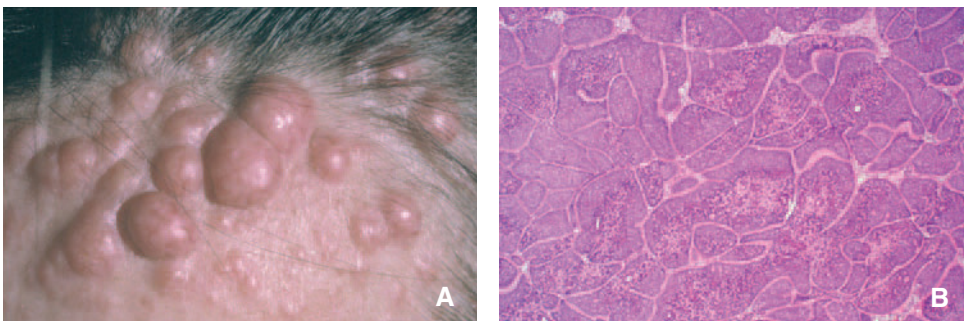


Fig. 2.—A) Múltiples lesiones tumorales hemisféricas de superficie lisa y coloración eritematosa en región frontal. B) Múltiples islotes epiteliales de células basaloides dispuestas con un patrón en rompecabezas y rodeados por una gruesa membrana basal, eosinófila y homogénea (H&E, $\times 100$).

en frente o cuero cabelludo sugestivas de cilindromas y el hijo menor no presenta ningún hallazgo reseñable a la exploración.

DISCUSIÓN

Recientemente se ha identificado en el cromosoma 16q12-q13 el *locus* genético implicado en la aparición del SBS. En este *locus* se localiza un gen de supresión tumoral denominado gen de la cilindromatosis (CYLD1)^{7,8}. Se cree que el gen CYLD1 actúa como inhibidor del NF-kappaB, un factor de transcripción esencial en la correcta proliferación de los anejos cutáneos⁹. Se piensa que la pérdida de la función supresora del gen CYLD1 condicionaría una resistencia celular aumentada a la apoptosis^{10,11}. Aunque el mecanismo no está aclarado del todo, estudios recientes sugieren que las mutaciones del gen CYLD1 facilitarían el desarrollo de tumores anexiales al no producirse la regulación negativa sobre una de las vías dependientes de la señal NF-kappaB, en concreto sobre la acción de la proteína BCL-3¹².

El SBS, la cilindromatosis familiar (CF) (OMIM 132700) y el tricoepitelioma múltiple familiar (TMF) (OMIM 601606), aunque inicialmente fueron descritos como entidades distintas, comparten no sólo similitudes clínicas sino también genéticas^{13,14}. Estas tres entidades se han relacionado con las mismas muta-

ciones en el gen CYLD1, por lo que se ha sugerido que representan variaciones fenotípicas de una misma entidad, para la que hasta el momento no se ha establecido una clara correlación genotípica-fenotípica¹⁵. La identificación de estas mutaciones, aunque permite la confirmación diagnóstica y la posibilidad de consejo genético, no predice con exactitud el cuadro clínico. Clínicamente, mientras que en la CF el único tumor anexial implicado son los cilindromas, en el TMF serían los tricoepiteliomas. El SBS, como se ha comentado, se caracteriza por la aparición simultánea de ambos tumores anexiales, junto con la ocasional presencia de espiadenomas. Existe una gran variabilidad fenotípica intrafamiliar, de manera que miembros de una misma familia, con idénticas mutaciones en el gen CYLD1, pueden presentar de manera aislada o simultánea tricoepiteliomas, cilindromas o, menos frecuentemente, espiadenomas¹⁶⁻¹⁸.

De los tres tumores anexiales implicados existe controversia en torno al origen de los cilindromas y los espiadenomas, para los cuales se ha sugerido un origen apocrino o ecrino de manera indistinta. El tricoepitelioma se trata de una proliferación con diferenciación germinativa folicular. La combinación en la misma lesión de criterios histológicos de dos o incluso los tres tumores anexiales, junto con el origen embriológico común de los tres elementos de la unidad foliculo-sebáceo-apocrina, sugieren el origen apocrino de cilindromas y espiadenomas. De esta manera, se cree actualmente que el



Fig. 3.—Múltiples pápulas de coloración translúcida en área centrofacial.

SBS refleja una disfunción genética en la regulación de la unidad folículo-sebáceo-apocrina¹⁹.

Clínicamente, los cilindromas aparecen como nódulos rosados múltiples que pueden llegar a coalescer formando placas en mosaico en cabeza y cuero cabelludo (tumor «turbante»). Los tricoepiteliomas suelen aparecer como pápulas o pequeños nódulos translúcidos o del color de la piel, que muestran una clara predilección por el área centrofacial, particularmente la nariz. El espiradenoma se presenta habitualmente como un nódulo solitario, azulado o del color de la piel, que a menudo es doloroso. Aunque suele localizarse en la mitad superior del cuerpo, puede aparecer en cualquier área de la superficie corporal. Ocasionalmente se ha descrito agrupado o adoptando una disposición zosteriforme²⁰. De manera ocasional, los cilindromas y los espiradenomas sufren una transformación maligna, más frecuente en estos cuadros de aparición múltiple, y caracterizados por un crecimiento local agresivo y la posibilidad de desarrollar metástasis a distancia^{21,22}. En raras ocasiones, el SBS se ha asociado con adenomas y adenocarcinomas de las glándulas salivares²³.

Esta heterogeneidad en la presentación clínica tiene su correlación a nivel histológico. Se pueden apreciar imágenes típicas de cilindromas, tricoepiteliomas o espiradenomas de manera aislada o bien, aunque menos frecuentemente, una combinación de éstos. No es raro encontrar neoplasias que en una misma lesión muestran una combinación de hallazgos de cilindroma y espiradenoma, con áreas cilindromatosas constituidas por múltiples islotes de células basaloideas con un patrón en rompecabezas y rodeadas de una gruesa membrana basal eosinófila y otras áreas de espiradenoma, constituidas por un menor número de islotes epiteliales, pero de mayor tamaño, salpicadas por linfocitos^{24,25}. Otras combinaciones menos frecuentes son las de espiradenoma con tricoepitelioma²⁶, cilindroma con tricoepitelioma²⁷, e incluso la presencia simultánea en una misma lesión de estos tres tumores anexiales²⁸.

El abordaje terapéutico del SBS, siempre con un carácter paliativo, ha sido diverso, con electrocoagula-

ción, crioterapia, láser de CO₂ o radioterapia²⁹. En caso de cilindromas aislados se recomienda la escisión quirúrgica, mientras que en los casos múltiples se ha propuesto el injerto de piel total. Los inhibidores del NF-kappaB, como la aspirina y sus derivados, pueden tener utilidad tanto en la prevención¹¹ como en el tratamiento de los cilindromas³⁰.

Como conclusión, el SBS es una genodermatosis clínica e histológicamente heterogénea, incluso entre los miembros de una misma familia. Así se explica el porqué la hija de la paciente presenta un fenotipo diferente a una edad a la cual ya deberían haberse desarrollado los primeros cilindromas. No obstante, dada esta gran heterogeneidad clínica no podemos descartar que la aparición de los cilindromas se pueda producir en un futuro.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szepietowski JC, Wasik F, Szybejko-Machaj G, Bieniek A, Schwartz RA. Brooke-Spiegler syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:346-9.
2. Ly H, Black MM, Robson A. Case of the Brooke-Spiegler syndrome. *Australas J Dermatol.* 2003;44:144-8.
3. Lee DA, Grossman ME, Schneiderman P, Celebi JT. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet.* 2005;42:811-9.
4. Carsuzza F, Caroz E, Lebeuf M, Grob JJ, Arnoux D. Multiple trichoepithelioma, cylindroma, miliaria and carcinomatous transformation. *Ann Dermatol Venereol.* 1992;119:746-8.
5. Johnson SC, Bennet RG. Occurrence of basal cell carcinoma among multiple trichoepitheliomas. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:322-6.
6. Uede K, Yamamoto Y, Furukawa F. Brooke-Spiegler syndrome associated with cylindroma, trichoepithelioma, spiradenoma, and syringoma. *J Dermatol.* 2004;31:32-8.
7. Biggs PJ, Wooster R, Ford D, Chapman P, Mangion J, Quirk Y, et al. Familial cylindromatosis (turban tumour syndrome) gene localised to chromosome 16q12-q13: evidence for its role as a tumour suppressor gene. *Nat Genet.* 1995;11:441-3.
8. Bignell GR, Warren W, Seal S, Takahashi M, Rapley E, Barfoot R, et al. Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene. *Nat Genet.* 2000;25:160-5.
9. Trompouki E, Hatzivassiliou E, Tschirrits T, Farmer H, Ashworth A, Mosialos G, et al. CYLD is a deubiquitinating enzyme that negatively regulates NF-kappaB activation by TNFR family members. *Nature.* 2003;424:793-6.
10. Schmidt-Ullrich R, Aebischer T, Hulsken J, Birchmeier W, Klemm U, Scheidereit C, et al. Requirement of NF-kappaB/rel for the development of hair follicles and other epidermal appendages. *Development.* 2001;128:3843-53.
11. Brummelkamp TR, Nijman SM, Dirac AM, Bernards R. Loss of the cylindromatosis tumour suppressor inhibits

- apoptosis by activating NF-kappaB. *Nature*. 2003;424:797-801.
12. Massouni R, Chmielarska K, Hennecke K, Pfeifer A, Fassler R. Cylid inhibits tumor cell proliferation by blocking bcl-3-dependent NF-kappaB signalling. *Cell*. 2006;125:665-77.
 13. Zhang XJ, Liang YH, He PP, Yang S, Wang HY, Chen JJ, et al. Identification of the cylindromatosis tumor-suppressor gene responsible for multiple familial trichoepithelioma. *J Invest Dermatol*. 2004;122:658-64.
 14. Zheng G, Hu L, Huang W, Chen K, Zhang X, Yang S, et al. CYLD mutation causes multiple familial trichoepithelioma in three Chinese families. *Hum Mutat*. 2004;23:400.
 15. Bowen S, Gill M, Lee DA, Fisher G, Geronemus RG, Vazquez ME, et al. Mutations in the CYLD gene in Brooke-Spiegler syndrome, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma: lack of genotype-phenotype correlation. *J Invest Dermatol*. 2005;124:919-20.
 16. Gerretsen AL, Beemer FA, Deenstra W, Hennekam FA, van Vloten WA. Familial cutaneous cylindromas: Investigations in five generations of a family. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:199-206.
 17. Saunders H, Tucker P, Saurine T, Watkins F. Pedigree of multiple benign adnexal tumours of Brooke-Spiegler type. *Australas J Dermatol*. 2003;44:144-8.
 18. Poblete-Gutiérrez P, Eggermann T, Holler D, Jugert FK, Bermann T, Grussendorf-Conen EI, et al. Phenotype diversity in familial cylindromatosis: a frameshift mutation in the tumor suppressor gene CYLD underlies different tumors of skin appendages. *J Invest Dermatol*. 2002;119:527-31.
 19. Fenske C, Banerjee P, Holden C, Carter N. Brooke-Spiegler syndrome locus assigned to 16q12-913. *J Invest Derm*. 2000;114:1057-8.
 20. Angulo J, González-Guerra E, Vargas-Machuca I, Fariña MC, Martín L, Requena L. Espiradenomas múltiples con distribución lineal. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:31-4.
 21. Gerretsen A, van der Putte S, Deenstra W. Cutaneous cylindroma with malignant transformation. *Cancer*. 1993;72:1618-23.
 22. Ishikawa M, Nakanishi Y, Yamakazi N, Yamamoto A. Malignant eccrine spiradenoma: a case report and review the literature. *Dermatol Surg*. 2001;27:67-70.
 23. Jungehulsing M, Wagner M, Damm M. Turban tumour with involvement of the parotid gland. *J Laryngol Otol*. 1999;113:779-83.
 24. Goette DK, McConnel MA, Fowler VR. Cylindroma and eccrine spiradenoma coexistent in the same lesion. *Arch Dermatol*. 1982;118:723-4.
 25. Borrego-Hernando L, Pinedo-Moraleda F, Rivera-Díaz R, Domínguez-Franjo P, López-Estebanz JL. Tricoepithelioma múltiple familiar asociado a cilindroma y espiradenoma. Síndrome de Brooke-Spiegler. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93:254-8.
 26. Weyers W, Nilles M, Eckert F, Schill WB. Spiradenomas in Brooke-Spiegler syndrome. *Am J Dermatopathol*. 1993;15:156-61.
 27. Schirren CG, Worle B, Kind P, Plewig G. A nevoid plaque with histological changes of trichoepithelioma and cylindroma in Brooke-Spiegler syndrome. An immunohistochemical study with cytokeratins. *J Cutan Pathol*. 1995;22:563-9.
 28. Ly H, Black MM, Robson A. Case of the Brooke-Spiegler syndrome. *Australas J Dermatol*. 2004;45:220-2.
 29. Rallan D, Harland CC. Brooke-Spiegler syndrome: treatment with laser ablation. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:355-7.
 30. Oosterkamp HM, Neering H, Nijman SM, Dirac AM, Mooi WJ, Bernards R, et al. An evaluation of the efficacy of topical application of salicylic acid for the treatment of familial cylindromatosis. *Br J Dermatol*. 2006;155:182-5.