Síndrome de Brooke-Spiegler: presentación de caso clínico

Brooke-Spiegler syndrome: case report

Camila A. Ramallo*, Florencia Dauria, Eliana M. Gerez, Sofía Olivares-Blanco, Juan P. Russo y Roxana Maradeo

Servicio de Dermatología, Hospital Interzonal General de Agudos José de San Martín, La Plata. Buenos Aires, Argentina

Resumen

El síndrome de Brooke-Spiegler (SBS) es una genodermatosis poco frecuente, de herencia autosómica dominante, con penetrancia y expresividad variables, que predispone a la producción de neoplasias anexiales. En clínica se caracteriza por la aparición simultánea y progresiva de cilindromas, tricoepiteliomas y, en ocasiones, espiadenomas. El SBS se produce por mutaciones en el gen CYLD1 localizado en el cromosoma 16 y forma parte del síndrome cutáneo CYLD, junto con la cilindromatosis familiar y el tricoepitelioma múltiple familiar. En este artículo se presenta el caso de una mujer con antecedente de carcinoma tiroideo y anacusia, afectada por esta rara genodermatosis.

Palabras clave: Síndrome de Brooke-Spiegler. Tricoepiteliomas. Cilindromas. Espiadenomas. Síndrome cutáneo CYLD.

Abstract

Brooke-Spiegler's syndrome is a rare genodermatosis, of autosomal dominant inheritance. It presents variable penetrance and expressiveness which predisposes the production of adnexal neoplasms. Clinically it is characterized by the simultaneous and progressive appearance of multiple cylindromas, trichoepitheliomas and, occasionally, spiradenomas. SBS is produced by mutations in the CYLD1 gene located on chromosome 16 and is part of the CYLD skin syndrome with familial cylindromatosis and familial multiple trichoepithelioma. Herein, we report a case of patient with a history of thyroid carcinoma and anacusia, affected by this rare genodermatosis.

Key words: Brooke-Spiegler syndrome. Cylindroma. Trichoepithelioma. Spiradenoma. CYLD skin syndrome.

Introducción

El síndrome de Brooke-Spiegler (SBS) es una genodermatosis rara de transmisión autosómica dominante, caracterizada por la presencia de neoplasias anexiales, como cilindromas, tricoepiteliomas y al final espiadenomas. Las primeras manifestaciones cutáneas suelen presentarse durante la pubertad, con propensión a

localizarse en cuero cabelludo y cara. Se observa discreto predominio del género femenino¹.

La cilindromatosis familiar (CF) y el tricoepitelioma múltiple familiar (TMF) se consideran variantes fenotípicas del mismo trastorno genético y conforman el SBS, el síndrome cutáneo CYLD².

Se presenta un caso clínico de SBS con variabilidad fenotípica intrafamiliar, en relación con carcinoma

Correspondencia:

*Camila A. Ramallo
E-mail: camiramallo1@gmail.com

Fecha de recepción: 09-09-2020

Fecha de aceptación: 10-11-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000139

Disponible en internet: 01-09-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(3):168-172

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

papilar de tiroides cuya notificación no aparece aún en las publicaciones médicas.

Caso clínico

Paciente femenina de 44 años, con antecedente de anacusia desde el nacimiento y carcinoma papilar de tiroides en remisión, derivada del servicio de endocrinología por lesiones en la cara de 30 años de evolución. La paciente nunca había consultado por estas anomalías ni había recibido tratamiento con anterioridad.

La exploración física identificó múltiples lesiones tumorales duroelásticas eritematosas, y otras de color piel, localizadas en frente y cuero cabelludo, de tamaño variable, de 0.5 cm a 1 cm de diámetro, asintomáticas (Fig. 1). Además, presentaba pequeños tumores redondeados de color piel de 2 a 4 mm de diámetro, asintomáticos, en el surco nasogeniano y el labio superior (Fig. 2). Por último, se observaba a nivel preauricular derecho una tumoración eritematosa de superficie lisa y brillante, con vasos translúcidos, de aspecto abollonado, dolorosa, de 2.5 cm de diámetro (Fig. 3).

Al interrogatorio refería tener a su madre ya fallecida y dos hermanas con lesiones de similares características, una de las cuales acudió al servicio como acompañante. A la exploración física tenía escasas tumoraciones rosadas, asintomáticas, en la región frontal y el cuero cabelludo consistentes clínicamente con cilindromas, de muchos años de evolución.

En el contexto de probable síndrome de Brooke-Spiegler, por sospecha clínica de cilindromas, tricoepiteliomas y espiradenoma, se realizó biopsia incisional de dichas lesiones. En el estudio histopatológico de las tumoraciones de la frente se observaron nidos cilíndricos de células epiteliales rodeados por una membrana eosinofílica en patrón de rompecabezas. En cada nido las células de localización periférica tenían aspecto basaloide y más oscuras que las centrales (Fig. 4). Por otro lado, en las lesiones del surco nasogeniano se observaron en dermis nidos de células germinativas basaloides con empalizada periférica rodeados de estroma fibroso (Fig. 4). Las biopsias fueron consistentes con cilindromas y tricoepiteliomas, respectivamente. Por último, la histopatología de la lesión preauricular que en clínica se asemejaba a un espiradenoma, se confirmó como un cilindroma. De esta manera se estableció el diagnóstico del síndrome sospechado.

Figura 1. Cilindromas en la frente y el cuero cabelludo.

Figura 2. A: cilindromas en la región frontal y tricoepiteliomas (flecha) en el surco nasogeniano. B: a nivel preauricular, una lesión clínicamente consistente con espiradenoma.

Figura 3. A: se observan nidos de células en la dermis consistentes con cilindroma (H-E, 10x). B: magnificación de nidos en patrón de rompecabezas (H-E, 40x).

Figura 4. A: en la dermis se encuentran nidos de células germinativas basaloideas con empalizada periférica consistentes con tricoepiteliomas (H-E, 10x). **B:** se observan con mayor aumento los nidos celulares en relación con diferenciación folicular (H-E, 40x).

Como elección terapéutica se realizó escisión quirúrgica de la lesión preauricular, criocirugía de los cilindromas de la región frontal y se indicó ácido acetilsalicílico (100 mg/día). La paciente experimentó buena evolución clínica a los seis meses de seguimiento.

Discusión

En 1892 y 1899, Brooke y Spiegler describieron por primera vez la existencia de una anomalía con múltiples tumores anexiales familiares, a la cual denominaron con sus nombres². El SBS tiene carácter hereditario autosómico dominante y se caracteriza en clínica por cilindromas, tricoepiteliomas y, de modo esporádico, espiadenomas. La penetrancia es igual en hombres y mujeres, con mayor expresividad en el género femenino. Se comienza a manifestar en la segunda o tercera décadas de la vida, aunque hay informes en niños desde los ocho años³. Los tumores se presentan de forma típica en la cabeza, en particular en el cuero cabelludo y región del cuello, y aumentan de tamaño y número durante la vida del paciente¹.

El SBS presenta mutaciones en el gen supresor tumoral *CYLD* (gen de la cilindromatosis) localizado en el cromosoma 16q12-q13, el cual se encarga de la correcta proliferación de los anexos cutáneos a través de la síntesis de la proteína CYLD. Esta proteína pertenece a la familia de las ubiquitininas proteasas y es la enzima encargada de regular de forma negativa el

factor de transcripción NF- κ B^{2,4}. Se cree que la pérdida de la función supresora del gen *CYLD1* produce una resistencia celular aumentada a la apoptosis y predispone a la formación de tumores¹.

Estas mutaciones no sólo se identifican en pacientes con SBS, sino también en la cilindromatosis familiar (CF), en la cual se desarrollan cilindromas, y en el tricoepitelioma múltiple familiar (TMF), que posee tricoepiteliomas. En 2009, Rajan, et al. propusieron englobar a estas tres entidades en el síndrome cutáneo CYLD, ya que son variantes fenotípicas de una mutación en el mismo gen, caracterizadas por el desarrollo de múltiples neoplasias originadas de los anexos epidérmicos. Esto explicaría por qué miembros de una misma familia pueden presentar variabilidad de fenotipos con idéntica mutación, como en el caso presentado^{4,5}.

Respecto del origen de los cilindromas y los espiadenomas existe gran controversia en cuanto a su carácter ecrino o apocrino. Sin embargo, embriológicamente estos tumores se derivan de la unidad foliculo-sebáceo-apocrina, lo que respaldaría que esta última les da origen. En cambio, el tricoepitelioma es una proliferación con diferenciación germinativa del folículo piloso^{1,6}.

En clínica, los cilindromas son nódulos rosados, de 5 a 60 mm de diámetro, bien circunscritos, lisos, a menudo con vasos arboriformes visibles. Aparecen de forma solitaria o múltiple, y se encuentran presentes tanto en el SBS como en la CF^{2,3}. Pueden confluir y formar placas en cabeza y cuero cabelludo con aspecto de “tumor turbante”. Este último, por su carácter desfigurante, puede provocar graves trastornos psicológicos¹⁻⁴.

En raras ocasiones se ha notificado la formación de cilindromas pulmonares que pueden comprometer la respiración. También se describió la pérdida de audición conductiva en tumores que surgen dentro del conducto auditivo externo^{3,7}. Se consideró que no fue el caso de la paciente presentada, dado que la anacusia se remitía al nacimiento.

El estudio histopatológico del cilindroma muestra una neoformación dérmica, constituida por nidos cilíndricos de células epiteliales rodeados por una membrana eosinofílica (PAS +) en patrón de rompecabezas. Hay dos tipos de células en cada nido: las de localización periférica con aspecto basaloide y oscuras, y las centrales con núcleo oval vesiculoso, más pálidas^{2,3}.

Los tricoepiteliomas suelen aparecer en la forma de pápulas o pequeños nódulos translúcidos o color de piel, de 2 a 5 mm diámetro, que muestran una clara

propensión por el área centrofacial, en especial la nariz y el surco nasogeniano^{2,3,6}. En el plano histológico se caracterizan por nidos de células germinativas basaloideas con empalizada periférica en la dermis, espacios quísticos queratinizantes y diferenciación folicular superficial, rodeados de estroma fibroso^{2,3}.

El espiradenoma aparece habitualmente como un nódulo solitario, azulado o color piel, a menudo doloroso y de crecimiento lento. Su tamaño es variable y puede medir hasta 10 cm. Con frecuencia se localiza en cabeza y cuello, aunque puede aparecer en cualquier área de la superficie corporal. De modo esporádico se ha descrito agrupado o en una disposición zosteriforme¹⁻⁴. En la histología, los espiradenomas poseen láminas de células epiteliales de dos tipos celulares, uno periférico, con núcleo pequeño y escaso citoplasma, y otro central, de citoplasma amplio y claro, en relación con infiltrado linfocítico (células mixtas T y B). Su ausencia no descarta la sospecha del SBS, como en el caso presentado^{2,3}.

Algunas personas afectadas tienen características histológicas tanto de cilindroma como de espiradenoma dentro de la misma lesión, lo que ha dado lugar al término espiradenocilindroma. Además, algunos autores consideran que histológicamente el cilindroma organizado y el espiradenoma desorganizado representan extremos de un espectro histofenotípico del mismo tumor^{2,3}.

El diagnóstico de este síndrome se establece por la presencia de cilindromas, tricoepiteliomas o espiradenomas confirmados histológicamente, o bien la identificación de la mutación del gen *CYLD* mediante pruebas de genética molecular³.

Entre los diagnósticos diferenciales del SBS figuran el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (fibrofoliculomas), la neurofibromatosis (neurofibromas), el síndrome de Cowden (tricoleiomas), la esclerosis tuberosa (angiofibromas), el síndrome de Rombo (tricoepiteliomas), y el síndrome de Gardner (quistes epidérmicos)^{3,6}.

En personas con SBS se ha descrito la transformación maligna de los espiradenomas y los cilindromas, pero es poco frecuente. Debe sospecharse ante crecimiento local agresivo, sangrado o ulceración^{3,8}. Asimismo, este síndrome se ha vinculado con carcinoma basocelular (CBC), adenoma y adenocarcinoma de glándulas salivares. Estos últimos tienen una incidencia aproximada de 5%, en su mayor parte en glándulas parotídeas y después de los 40 años de vida^{3,4,6}. No se identificaron en las publicaciones médicas informes de una relación con el carcinoma de tiroides, como en el caso clínico presentado.

El abordaje terapéutico en el SBS es de carácter paliativo. Se han empleado diversos tratamientos como la electrocoagulación, la crioterapia, la dermoabrasión, el ácido tricloroacético, el ácido retinoico, el láser de CO₂, la radioterapia y la extirpación quirúrgica⁶.

En el caso de los cilindromas aislados, la escisión quirúrgica es de elección, mientras que en los múltiples se ha sugerido el injerto de piel total, con riesgo de recidiva. El láser CO₂ ha tenido resultados estéticos aceptables⁶. También se han empleado como opción terapéutica y preventiva los inhibidores del NF- κ B como el ácido salicílico y la prostaglandina A₁, utilizados en la paciente analizada con buena tolerancia y respuesta clínica^{2,4}.

En la actualidad está disponible el primer estudio de fase temprana controlado con placebo de un inhibidor tóxico de cinasa (receptor de cinasa de tropomiosina) que mostró seguridad a corto plazo, aunque se necesitan más estudios para determinar la eficacia terapéutica³.

Puede concluirse que el SBS es una afección infrecuente, de gran variabilidad clínica e histopatológica, incluso en individuos de una misma familia. Hoy día forma parte del síndrome cutáneo CYLD junto con la CF y el TMF. Es necesario el control periódico de largo plazo por el riesgo de malignidad y el abordaje oportuno y multidisciplinario, dado el efecto negativo que puede tener sobre la calidad de vida en estos pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento

informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Mataix J, Bañuls J, Botella R, Laredo C, Lucas A. Síndrome de Brooke-Spiegler: una entidad heterogénea. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:669-72
2. Mauri ML, Della Giovanna P, Cabrera HN, García S. Espectro fenotípico de las mutaciones del gen CYLD. *Dermatol Argent*. 2013;19:402-406
3. Dubois A, Rajan N. CYLD cutaneous syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE. *GeneReviews®* [En línea] Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555820/>>, [1 de Agosto 2020], ISBN 2372-0697
4. Arretche V, Volá MM, Bazzano C, Agorio C. Síndrome de Brooke Spiegler. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol*. 2015; 65:60-64
5. Kurimoto T, Oiso N, Miyake M, Kawada A. CYLD cutaneous syndrome: familial cylindromatosis, Brooke-Spiegler syndrome and multiple familial trichoepithelioma. Oiso N. *Current Genetics in Dermatology*. [en línea], IntechOpen < <https://www.intechopen.com/books/current-genetics-in-dermatology/cyld-cutaneous-syndrome-familial-cylindromatosis-brooke-spiegler-syndrome-and-multiple-familial-tric>>, [1 de Agosto 2020], DOI: 10.5772/53575.
6. Escanilla-Figueroa C, Morán-Cárdenas G, Terc-Telias F, Fuenzalida-Cruz H, Pardo-Zamudio, A. Síndrome de Brooke-Spiegler, una rara entidad: reporte de 2 casos. *Piel (Barc)*. 2017;32:62-65.
7. Andersson MK, Kölby L, Nilsson JA, Stenman G. Clinical, genetic and experimental studies of the Brooke-Spiegler (CYLD) skin tumor syndrome. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2019;53:71-75.
8. Kazakov DV. Brooke-Spiegler syndrome and phenotypic variants: an update. *Head and Neck Pathol*. 2016;10:125-130