

CLINICAL REPORT / REPORTE DE CASO

Síndrome de Brooke-Spiegler: una infrecuente enfermedad a tener en cuenta en la práctica dermatológica

Brooke-Spiegler syndrome: a rare disease to be considered in dermatological practice

Nimzy J.Z. Letona-García¹, Walter O. Vasquez-Bonilla^{2,4*}, Pebbles Medina², Héctor Salvador Porres-Paredes¹, Fausto Muñoz-Lara⁴

DOI. 10.21931/RB/2022.07.03.7

¹ Departamento de Dermatología. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala, Guatemala.

² Departamento de Patología. Hospital General San Juan de Dios, Guatemala, Guatemala.

³ Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras.

⁴ Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Tegucigalpa, Honduras.

Corresponding author: walteroqueli@gmail.com

Resumen: El síndrome de Brooke-Spiegler (SBS) es una enfermedad autosómica dominante infrecuente, los pacientes con el SBS presentan mutaciones en el gen supresor tumoral CYLD, más frecuente en mujeres que hombres, entre la segunda y tercera década de la vida con una relación hombre:mujer de 1:6-9.6 y su incidencia exacta se desconoce. Clínicamente se presentan de manera simultánea cilindroma, tricoepiteliomas y espiroadenomas. Se presenta el caso de una paciente femenina de 64 años, quien consultó por aparición de masas en cabeza, tronco y las cuatro extremidades de 10 años de evolución, posteriormente aparecieron lesiones en cuero cabelludo, donde el crecimiento tuvo una evolución más lenta y que llegaron a ulcerarse; busca atención médica hasta que las lesiones iniciaron a ulcerarse, por lo cual fue referida al Hospital General San Juan de Dios de la Ciudad de Guatemala, al servicio de dermatología, donde se le realizó hematología completa, química sanguínea, tomografía computarizada de cráneo y biopsia incisional en sacabocados de 4 mm de piel de frente, mentón, región preauricular derecha y pierna derecha, el estudio histopatológico de las lesiones cutáneas en las regiones preauricular derecha y de frente reportó cilindroma, piel de mentón tricoepitelioma y piel de pierna derecha espiroadenoma. Con los hallazgos clínicos, estudios de imagen y hallazgos histopatológico se llega al diagnóstico de síndrome de Brooke-Spiegler. El tratamiento fue la prescripción cuidados de piel y derivación a cirugía plástica para tratamiento quirúrgico reconstructivo y seguimiento por la consulta externa de dermatología y cirugía plástica. La presencia de cilindromas, tricoepiteliomas y espiroadenomas hacen pensar en un síndrome de Brooke-Spiegler, que tienden a tener presentaciones muy sugestivas, como el tumor en turbante y desfiguración de la región de la cabeza. El abordaje es multidisciplinario, sin un tratamiento definitivo y seguimiento para evaluar las posibles conversiones a malignidad de las lesiones ulceradas.

Palabras clave: Cilindroma, CYLD, Espiroadenoma, Histopatología.

Abstract: Brooke-Spiegler syndrome (SBS) is a rare autosomal dominant disease; patients with SBS have mutations in the CYLD tumor suppressor gene, more frequent in women than men, between the second and third decade of life with a male: female ratio of 1:6-9.6 and its exact incidence is unknown. Clinically, cylindroma, trichoepithelioma, and spiroadenoma co-occur. The case of a 64-year-old female patient is presented, who consulted due to the appearance of masses on the head, trunk and all four extremities of 10 years of evolution, subsequently lesions appeared on the scalp, where the growth had a slower evolution and which reached to ulcerate; seeks medical attention until the lesions began to ulcerate, for which she was referred to the San Juan de Dios General Hospital in Guatemala City, to the dermatology service, where complete hematology, blood chemistry, computed tomography of the skull and biopsy were performed. Incisional 4 mm punch of the skin of the forehead, chin, right preauricular region and right leg, the histopathological study of the skin lesions in the right preauricular and forehead regions reported cylindroma, trichoepithelioma skin of the chin and spiroadenoma of the right leg skin. With the clinical findings, imaging studies and histopathological findings, the diagnosis of Brooke-Spiegler syndrome is reached. The treatment was the prescription of skin care and referral to plastic surgery for reconstructive surgical treatment and follow-up by the external consultation of dermatology and plastic surgery. The presence of cylindromas, trichoepitheliomas, and spiroadenomas suggest Brooke-Spiegler syndrome, which tends to have very suggestive presentations, such as turban-shaped tumor and disfigurement of the head region. The approach is multidisciplinary, without a definitive treatment and follow-up to evaluate the possible conversions to malignancy of the ulcerated lesions.

Key words: Cylindroma, CYLD, Spiroadenoma, Histopathology.

Citation: Letona-García N J.Z., Vásquez-Bonilla W O, Medina P, Salvador Porres-Paredes H, Muñoz-Lara F. Síndrome de Brooke-Spiegler: una infrecuente enfermedad a tener en cuenta en la práctica dermatológica. *Revis Bionatura* 2022;7(3) 7. <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2022.07.03.7>

Received: 10 May 2022 / **Accepted:** 12 July 2022 / **Published:** 15 August 2022

Publisher's Note: Bionatura stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Introducción

El síndrome de Brooke-Spiegler (SBS) es una enfermedad autosómica dominante, genodermatosis infrecuente, los pacientes con el síndrome de Brooke-Spiegler presentan mutaciones en el gen supresor tumoral CYLD, también denominado gen de la cilindromatosis localizado en el cromosoma 16q12-q134, descrito en 1892 y 1899 por Brooke y Spiegler¹⁻³.

Las alteraciones del gen provocan defectos en la diferenciación de la unidad pilosebácea apocrina, originando diferentes tumores anexiales⁴. Es más frecuente en mujeres, entre la segunda y tercera década de la vida con una relación hombre:mujer de 1:6-9.6 y su incidencia exacta se desconoce^{1,5}. Este síndrome se caracteriza por presentar una predisposición a la formación de múltiples neoplasias benignas anexiales, clínicamente se presentan de manera simultánea y progresiva cilindroma, tricoepiteliomas y espiroadenomas^{2,5}. Estas neoplasias se localizan en cara y cuero cabelludo más frecuentemente, la mayoría de las lesiones presentes están en el rango de 0.5 a 3 cm, pero también se pueden encontrar lesiones más grandes. El número de lesiones varía de 10 a 30, pero se pueden encontrar muchas más, estos tumores suelen tener un crecimiento lento a lo largo de la vida y su número va aumentando con la edad, así mismo se ve asociado malignidad si el crecimiento es rápido con ulceración y sangrado, que se observa en un 5 al 10% de los casos^{2,5}.

Debido a que el síndrome de Brooke-Spiegler se caracteriza por afectación difusa y numerosos tumores anexiales de la cabeza y el cuello, la extirpación quirúrgica suele ser difícil, por el tamaño de las lesiones. Las opciones de tratamiento comunes incluyen electrocirugía, dermoabrasión y terapia con láser, esto depende mucho de la progresión de las lesiones que los pacientes presentan. El seguimiento estrecho es esencial para controlar la transformación maligna, así mismo el apoyo psicológico¹.

Materiales y métodos

Se presenta un caso clínico de importancia sobre síndrome de Brooke-Spiegler. Se realizó una búsqueda en bases de datos como Scielo, Google Académico, PubMed, para poder desarrollar el caso clínico. El reporte del caso clínico fue revisado por médicos patólogos, dermatólogos y médico internista. La paciente firmo su consentimiento informado.

Reporte de caso

Femenina de 64 años, procedente de la zona rural de Guatemala, sin antecedentes médicos y patológicos de importancia; consultó por aparición de masas en cabeza, tronco y las cuatro extremidades de 10 años de evolución, estas masas aumentaron progresivamente en tamaño y número, posteriormente aparecieron lesiones en cuero cabelludo, donde el crecimiento tuvo una evolución más lenta y llegaban a ulcerarse, refiere no haber buscado atención médica hasta que las lesiones empezaron a ulcerarse, por lo cual fue referida al Hospital General San Juan de Dios de la Ciudad de Guatemala, al servicio de dermatología.

Al examen físico presentó dermatosis diseminada a cabeza, tronco y cuatro extremidades, de éste afectaba cuero

cabelludo, rostro, tórax anterior, tórax posterior, regiones lumbares, línea interglútea, fosas antecubitales, cara interna de ambas piernas, caracterizadas por múltiples neoformaciones exofíticas de aspecto semiesféricas y otras redondeadas, base sésil, sólidas, superficie brillante y lisa, consistencia firme de 1-5 cm de diámetro, bordes definidos, asintomáticas, de evolución crónica, en cuero cabelludo algunas lesiones confluyen dando apariencia de "tumor en turbante" y otra con ulceración de fondo granuloso, bordes elevados, con escasa fibrina, adherida, asociada a dolor al momento de la palpación (Fig. 1A-D). En el resto de la exploración física se observó una piel de aspecto sano.

Se solicitó pruebas laboratoriales de rutina como hematología completa y química sanguínea las cuales se encontraban dentro de límites normales, además tomografía axial computarizada de cráneo la cual reporto calcificaciones fisiológicas para la edad, múltiples nódulos cutáneos/subcutáneos, superficiales, que protruyen al exterior, algunos de aspecto sésil, que van de 5-40 mm aproximadamente y que corresponde a proceso neoplásico múltiple a correlacionar con la biopsia y estudio histopatológico, además afectación ósea por una erosión en la región frontal izquierda de carácter crónico degenerativo por contigüidad.

Se realizó biopsia incisional en sacabocados de 4 mm de la piel de la región frontal, mentón, región preauricular derecha y pierna derecha y se envió al servicio de anatomía patológica, el cual reporto al estudio histopatológico de la lesión preauricular derecha y frontal: neoplasia compuesta por nidos de células basaloides que se disponen en un patrón en rompecabezas, rodeados por una membrana basal gruesa, por lo cual se llega al diagnóstico de cilindroma (Fig. 2A-B). En la biopsia de mentón se observa una neoplasia formada por nidos epiteliales de células basaloides, que se disponen en grupos ramificados a partir de un centro quístico, separados por un estroma fibroso asociado con los componentes epiteliales, sin figuras de mitosis, por lo cual se llega a un diagnóstico de tricoepitelioma (Fig. 2C-D). En la biopsia de pierna derecha piel de espesor completo que muestra en dermis una neoplasia en forma nodular, separados unos de otro, compuesta por células de aspecto como basaloides de pequeñas a medianas, con moderada cantidad de citoplasma que se disponen en la periferia, sin atipia citológica significativa y células pálidas grandes ubicadas en el centro estas células hacen pequeñas formaciones tubulares, no se observan figuras mitóticas, por las características descriptas se llega al diagnóstico de un espiroadenoma (Fig. 2E-F). Con los hallazgos clínicos, estudios de imagen y la histopatología se llega al diagnóstico del síndrome de Brooke-Spiegler.

El tratamiento fue la prescripción cuidados de piel en los cuales se incluyó un jabón neutro y protector solar spf 50 y derivación a cirugía plástica para tratamiento quirúrgico reconstructivo; para la úlcera se indicó curaciones diarias con ketanserina 2% al centro y áreas con fibrina se colocó clostridiopeptidasa A (colagenasa). La evolución del paciente fue como esperada, con disminución de sintomatología de lesiones ulceradas, actualmente seguimiento por la consulta de dermatología y cirugía plástica

Discusión

El síndrome de Brooke-Spiegler representa una genodermatosis autosómica dominante, que aumenta con la edad en un 60 a 100%, resultado de mutaciones en el gen



Figura 1. Múltiples neoformaciones exofíticas solidas de aspecto semiesférico de bordes bien definidos superficie lisa y color eritemato-violáceo de varios tamaños desde 0.5 cm hasta 5 cm (A-D). En área centrofacial se aprecian tricoepiteliomas (A-B [flecha verde]) cuero cabelludo se aprecian cilindromas que llegan a confluir simulando "tumor aspecto en turbante" (A y C [flecha azul]), y espiroadenomas (D [Flecha roja]).

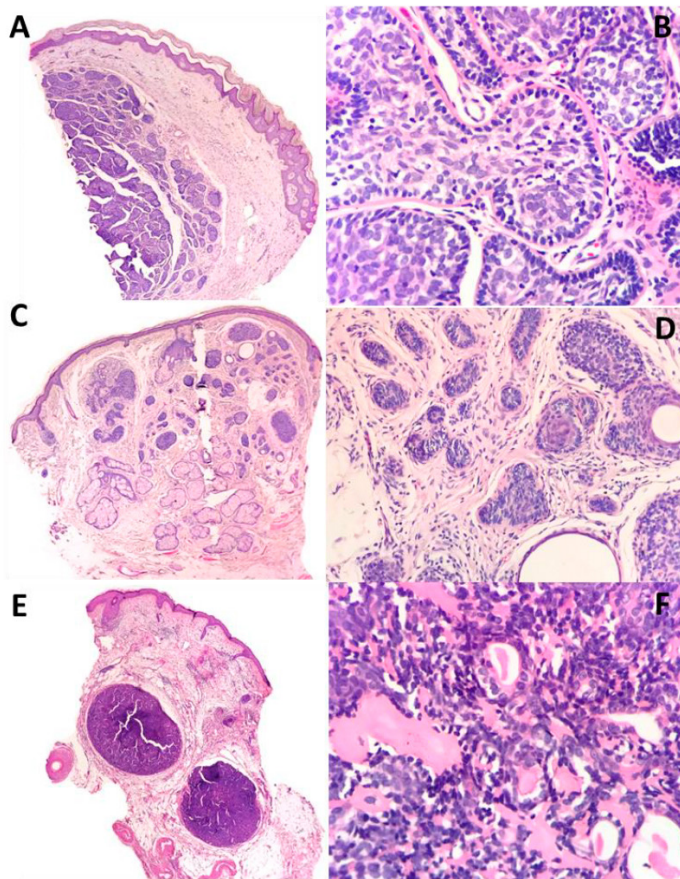


Figura 2. A-B: Cilindroma(neoplasia compuesta por nidos de células basaloideas (A) que se disponen en un patrón en rompecabezas, rodeados por una membrana basal gruesa (B). C-D: Tricoepitelioma(neoplasia formada por nidos epiteliales de células basaloideas, que se disponen en grupos ramificados a partir de un centro quístico (C), separados por un estroma fibroso asociado con los componentes epiteliales, sin figuras de mitosis(D). E-F: Espiroadenoma(neoplasia en forma nodular, separados unos de otro por un estroma fibroso y colagenizado(E), compuesta por células de aspecto como basaloideas de pequeñas a medianas y células pálidas grandes ubicadas en el centro estas células hacen pequeñas formaciones tubulares (F).

CYLD ubicado en el cromosoma 16q12-q13, la ausencia de antecedentes familiares patológicos de tumores cutáneos puede ser el resultado de una mutación de Novo o una penetrancia incompleta, así como la expresión variable del gen CYLD, importante mencionar que el caso descrito no habían antecedentes patológicos familiares de estas neoplasias⁶. Pese a que en el caso clínico presentado no se

obtuvo el estudio genético, se conoce que las mutaciones implicadas se presentan en el cromosoma 16q12-q13, de las cuales la inactivación del gen CYLD se presenta en el 80 a 85% de los pacientes⁶.

La presencia de cilindroma, tricoepitelioma y espiroadenoma concomitantes debe hacer sospechar de inmediato un diagnóstico del síndrome de Brooke-Spiegler, benignos

en la mayoría de los casos, los tumores son propensos a surgir en la región craneofacial, lo que causa al paciente una gran cantidad de molestias prácticas y estéticas con dolor local, hemorragia, infecciones locales y, en algunos casos, incluso anemia crónica⁷. En el caso presentado se evidencian clínica e histopatológicamente la presencia de cilindroma, tricoepitelioma y espiroadenoma, al realizar la correlación clínico-patológica en su conjunto conforman el diagnóstico clínico del síndrome de Brooke-Spiegler.

Los cilindromas son de diferente número y tamaño, desde pocos hasta multitud, cubriendo todo el cuero cabelludo, la afectación del cuero cabelludo con múltiples lesiones confluentes llevó a la denominación de «tumor en turbante». Los tricoepiteliomas típicos en forma de pápulas amarillentas y pequeños nódulos tumorales suelen estar en la cara, y provocan problemas psicossociales en los pacientes debido a su localización. El espiroadenoma, de formación tumoral individual debido a la ubicación, se localiza con mayor frecuencia en la parte superior del tronco, las extremidades superiores y rara vez en el tórax^{5,8}.

Histológicamente los cilindromas están compuestos por células basaloides, que encajan como un rompecabezas, rodeados por una membrana basal engrosada, con dos tipos de células, células epiteliales periféricas indiferenciadas en empalizada y células ductales cada vez más diferenciadas de ubicación central y núcleos grandes; el tricoepitelioma son tumores dérmicos, compuestos por nidos superficiales de células basaloides, con quistes llenos de queratina, estroma fibroso sin atipia nuclear significativa y el espiroadenoma es un tumor basófilo uninodular o multinodular bien circunscrito con dos tipos de células, unas ubicadas en el centro, grandes y pálidas y células basaloides oscuras y pequeñas en la periferia⁹⁻¹¹.

La transformación maligna tanto para los cilindromas como los espiroadenomas esta descrita, pero es poco común que esto suceda, también se ha asociado el síndrome de Brooke-Spiegler con carcinoma basocelular, adenoma y adenocarcinoma de glándulas salivares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con procesos que cursan con la presencia de múltiples pápulas faciales firmes hereditarias como son: síndrome de Birt-Hogg-Dube (fibrofoliomas), síndrome de Cowden (tricolemomas), esclerosis tuberosa (angiofibromas), Síndrome de rombo (tricoepiteliomas) y síndrome de Gardner (quistes epidérmicos), entre otros¹².

Debido a la rareza de esta condición, las modalidades de tratamiento varían, no existen terapias curativas para las lesiones cutáneas, se han utilizado intervenciones quirúrgicas, como electrocirugía, criocirugía, cirugía con láser y radiocirugía. Idealmente, deben intentarse temprano para evitar cambios desfigurantes como el tumor del turbante^{8,13,14}. Las terapias ablativas más comunes consisten en la escisión clásica, la dermoabrasión, los láseres de CO o de erbio-YAG y crioterapia entre otras. Además del enfoque quirúrgico del tratamiento, se han probado con éxito variable medicamentos que incluyen aspirina, adalimumab, imiquimod tópico y vismolegib^{8,13,14}. En el caso de la paciente se trataron las lesiones más molestas como áreas perioculares para mejorar el aspecto estético facial con cirugía y reconstrucciones quirúrgicas por parte de cirugía plástica.

En la actualidad las características desfigurantes de las lesiones en rostro son psicológicamente angustiantes para los pacientes por lo cual dentro del tratamiento oportuno a la paciente se le promovió al manejo por el servicio de psicología con psicoterapia.

Conclusiones

La presencia de cilindromas, tricoepiteliomas y espiroadenomas hacen pensar un síndrome de Brooke-Spiegler, que tienden a tener presentaciones muy sugestivas, como el tumor en turbante y desfiguración de la región de la cabeza, el abordaje es multidisciplinario, sin un tratamiento definitivo y seguimiento para evaluar las posibles conversiones a malignidad de las lesiones ulceradas. La importancia radica en que es una genodermatosis infrecuente, que suele manifestarse a temprana edad, sin embargo, existen casos como el presente que inicio en la quinta década de la vida, lo cual es una neoplasia de anexos cutáneos, no está exenta que pueda progresar a malignidad, por lo que no solo es importante llegar a un diagnóstico, sino que el seguimiento oportuno.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: NJZLG,WOVB; análisis formal: PM, HSP; investigación: NJZLG, WOVB; escritura—preparación del borrador original: NJZLG, WOVB, PM, HSP, FML; escritura—revisión y edición: NJZLG, WOVB, PM, HSP, FML.

Financiamiento

Los autores declaramos no haber recibido ningún aporte económico

Declaración de consentimiento informado

Consentimiento firmado por la paciente.

Conflictos de Interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Mohiuddin W, Laun J, Cruse W. Brooke-Spiegler syndrome. *Eplasty*. 2018;18:ic14.
2. Arretche Valeria, Magdalena Vola M, Bazzano C, Agorio C. Síndrome de Brooke Spiegler Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Arch. Argent. Dermatol*. 2015;65(2):60-4.
3. Cakmak Genc G, Dursun A, Nagy N, Celikmakas A, Acuner B. Brooke-Spiegler syndrome: Two patients from a Turkish family with multiple familial trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol*. 2018;00(00):1-3 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00000372-900000000-98274>.
4. Steffen, MS, Cabral F, Antelo DAP, Obadia DL. Collision tumor in Brooke-Spiegler syndrome: a case report. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2018;46(2):133-6.
5. Paravina, M, Kozarski J, Krstić, V, Milinković M, Milosavljević M. Brooke Spiegler Syndrome-A Case Report. *J Dermatology Cosmetol*. 2018;2(1):16-8.
6. Portincasa A, Cecchino L, Trecca EMC, Lembo F, Annaconini L, Ciancio F, et al. A rare case of Brooke-Spiegler syndrome: integrated surgical treatment of multiple giant eccrine spiradenomas of the head and neck in a young girl. *Int J Surg Case Rep*. 2018;51:277-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.08.021>.
7. Kazakov D V. Brooke-Spiegler Syndrome and Phenotypic Variants: An Update. *Head Neck Pathol*. 2016;10(2):125-30.
8. Dubois A, Hodgson K, Rajan N. Understanding Inherited Cylindromas: Clinical Implications of Gene Discovery. *Dermatol Clin*. 2017;35(1):61-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2016.08.002>.

9. Kazakov DV, Vanecek T, Zelger B, Carlson JA, Spagnolo DV, Schaller J, et al. Multiple (familial) trichoepitheliomas: a clinicopathological and molecular biological study, including CYLD and PTCH gene analysis, of a series of 16 patients. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(3):251–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181f7d373>.
10. Chedid R, Nagel J, Barreto T de M, Plata GT, Dutra ALB, Azevedo TP de. Eccrine spiradenoma: a case report. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015;7(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201572387>.
11. Pinho AC, Gouveia MJP, Gameiro ARP, Cardoso JCPS, Gonçalo MMM. Brooke-Spiegler Syndrome - an underrecognized cause of multiple familial scalp tumors: report of a new germline mutation. *J Dermatol Case Rep*. 2015;9(3):67–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3315/jdcrr.2015.1208>.
12. Escanilla Figueroa C, Moran Cardenas G, Terc Telias F, Fuenzalida Cruz H, Pardo Zamudio A. Síndrome de Brooke-Spiegler, una rara entidad: reporte de 2 casos. *Piel (Barc, Internet)*. 2017;32(2):62–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2016.05.003>
13. Patel H, Naber W, Cusick A, Oser C. Brooke-Spiegler Syndrome: Familial Cylindromatosis, a Rare Variant of a Rare Familial Syndrome. *Case Rep Dermatol Med*. 2021;2021:8–10.
14. Leventer M, Coltoiu C, Zota A, Tebeica T, Lisievici C, Martinescu A. Observations on four cases of Brooke–Spiegler Syndrome. *Reports*. 2020;3(4):28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/reports3040028>.