

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**SÍNDROME DE BROOKE-SPIEGLER: REPORTE DE UN CASO PEDIÁTRICO DE
NOVO**

AUTORA: OLAYA ABRILL, DANIELLA

ASESORA: REVOREDO LLANOS, SILVIA ÚRSULA

TRUJILLO - PERÚ

2020

Síndrome de Brooke-Spiegler: reporte de un caso pediátrico de novo

Brooke-Spiegler Syndrome: de novo pediatrics case report

F E Chira¹, S Revoredo², y D Olaya³

Hospital de Especialidades Básicas La Noria. Avenida Blas Pascal N° 124. Urbanización La Noria. Trujillo. Perú.

¹ Flor Elena Chira Romero

Médico Dermatóloga. Hospital de Especialidades Básicas La Noria. Trujillo. Perú

e-mail: florelenac@gmail.com

² Silvia Úrsula Revoredo Llanos

Médico Pediatra. Hospital Belen de Trujillo. Docente Cátedra de Pediatría. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo. Perú

e-mail: silvia_revoredo@yahoo.es

³ Daniella Olaya Abrill

Bachiller de Medicina Humana. Facultad de Medicina. Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo. Perú

e-mail: daniella_olaabril@hotmail.com

Teléfono: +51954554867

RESUMEN

El síndrome de Brooke-Spiegler (SBS) es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente, con una penetrancia y expresión variable. Dentro de las lesiones más comunes se encuentran los cilindromas, tricoepiteliomas y menos frecuente el espiradenoma. Estas suelen aparecer en la pubertad y siguen surgiendo a lo largo de la vida. Afecta más a mujeres que a varones y no tiene predilección racial.

Se presenta un caso de una paciente mujer de 12 años de edad, procedente de Trujillo, Perú, sin antecedentes patológicos ni familiares de relevancia. Presentó cuadro clínico de 8 años de evolución que inició con múltiples lesiones papulares, lisas, asintomáticas en la región nasal, las cuales fueron aumentando en número con el tiempo, avanzando hacia la región frontal y mentón. Años después se evidencian nuevas lesiones en el cuero cabelludo asintomáticas, por lo que acude al consultorio de dermatología; donde por las características clínicas y el examen histopatológico de las lesiones se llega al diagnóstico de SBS, debido a la presencia de tricoepiteliomas y cilindromas. El tratamiento fue exéresis quirúrgica de las lesiones del cuero cabelludo y termocauterización en las lesiones del rostro. Sin presencia de recidivas hasta el último control.

El diagnóstico precoz del SBS es imperativo para evitar daños estéticos, psicológicos e incluso la malignización de las lesiones. Con respecto al tratamiento, la exéresis quirúrgica ha demostrado ser la técnica más efectiva y con menor tasa de recidiva.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Brooke-Spiegler, Cilindroma, Tricoepitelioma, Pediatría, Genodermatosis.

ABSTRACT

Brooke-Spiegler Syndrome (BSS) is rare dominant autosomal genodermatosis, with a variable penetration and expression. The most common lesions are cylinders, trichoepitheliomas and less frequent spiradenoma. Usually appear at puberty and continue to emerge throughout life. It affects more women than men and has no racial predilection.

We present a case of a 12-year-old patient from Trujillo, Peru, without pathological or family history of relevance. She presented an 8 year long history of numerous smooth asymptomatic papular lesions in the nasal region, which were increasing in number over time, locating also in the frontal region and chin. Years later, new asymptomatic lesions appear on her scalp, so she went to the dermatologist; where the clinical characteristics and the histopathological examination of the lesions lead to the diagnosis of SBS, due to the presence of tricoepitheliomas and cylinders. The treatment was surgical exeresis of scalp lesions and thermocauterization of face lesions. No recurrence until the last check.

Early diagnosis of SBS is imperative to avoid aesthetic and psychological damage and also to avoid the possibility of malignancy of the lesions. On regard of the treatment, the surgical excision is the best therapeutic approach with low rates of recurrence.

KEY WORDS: Brooke-Spiegler Syndrome, Cylindroma, Trichoepithelioma, Pediatrics, Genodermatosis

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Brooke-Spiegler (SBS) es una infrecuente genodermatosis, de herencia autosómica dominante, la cual predispone la aparición de múltiples neoplasias cutáneo-anexiales derivado de alteración en la unidad folículo-sebáceo-apocrina, como cilindromas, tricoepiteliomas y menos frecuente el espiradenoma. (1-3) Se ha descubierto que la alteración genética se ubica en el locus cromosómico 16q12-13 y con mutaciones que en la mayoría de los casos se encuentra en el gen CYLD, similar a las encontradas en familias con tricoepitelioma familiar múltiple y cilindromatosis familiar, lo que sugiere que las tres enfermedades pertenecen a una misma con una variación fenotípica.(3-8) Asimismo, se caracteriza por una penetrancia variable la cual aumenta en relación con la edad de los portadores de mutaciones, con un inicio usual en la pubertad y con predilección femenina.(7)

La importancia diagnóstica de este síndrome radica en las implicancias no solo estéticas y psicosociales, sino también en la calidad de vida del paciente debido a que los tumores cercanos a los ojos y los oídos pueden afectar los sentidos. (2, 3, 7) Además, se ha documentado transformación maligna de las neoplasias en escasos reportes, así como su asociación con adenoma y carcinoma de las parótidas, nevo sebáceo, carcinomas basocelulares, milium, xeroderma pigmentoso, hipo e hiper Cromía, poliquistosis de los pulmones, riñones, mama y fibromas múltiples. (1, 4, 8)

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 12 años de edad, soltera, estudiante natural y procedente de Trujillo, La Libertad. Sin antecedentes patológicos ni familiares de importancia. Acude a consulta dermatológica por cuadro clínico de 8 años de evolución que comenzó con lesiones papulares, lisas, no dolorosas ni pruriginosas alrededor de la nariz, que aumentan en número con el transcurso del tiempo, extendiéndose a la región frontal y mentón. Tras años sin evaluación ni tratamiento médico, la paciente refiere que 6 años y seis meses después del inicio de las lesiones aparece un nódulo eritematoso no doloroso ni pruriginoso en cuero cabelludo al cual tampoco le da importancia. Ocho meses después de la última lesión evidencia tres nuevos nódulos en región parietal izquierda, ante el incremento de las lesiones decide acudir al especialista.

La exploración física reveló presencia de pápulas de superficie lisa, color piel de 2 – 5 mm de diámetro ubicadas en región centro facial: surcos nasogenianos, mentón y región frontal, pápulas perladas blancas de 1 a 2 mm de diámetro en mejillas escasos comedones abiertos (Figura 1); y nódulos eritematosos, bien delimitados, de superficie lisa con telangiectasias, uno a nivel del vértex y 5 de distribución lineal a nivel parietal izquierdo (Figura 2). Ante estas lesiones, se consideraron los diagnósticos de Esclerosis tuberosa, Síndrome de Rombo y SBS o sus variantes fenotípicas.

De esta manera, se realizó un estudio histopatológico en ambos tipos de lesiones con Hematoxilina y Eosina, donde en las pápulas color piel ubicadas en la zona centro facial que se observan en la Figura 1 se evidenció múltiples conglomerados de células basaloides junto con espacios quísticos queratinizados compatible con tricoepitelioma (Figura 3). Por otro lado, en las del cuero cabelludo se demostró agregados de células formando un patrón de rompecabezas y rodeadas de material eosinófilo de membrana basal, compatible con cilindromas (Figura 4). Lamentablemente, no se obtuvo un estudio genético por falta de recursos.

En base a los hallazgos clínicos y al resultado histopatológico el cual confirmó la presencia de cilindromas y tricoepiteliomas, se llegó al diagnóstico final de SBS. Luego del diagnóstico histológico y tras un mes de la primera atención se realizó como tratamiento una exitosa exéresis quirúrgica de las lesiones del cuero cabelludo y termocauterización de los tricoepiteliomas en el rostro. Hasta el último control cuatro años después de la primera atención no se evidenció recidivas.

DISCUSIÓN

El diagnóstico del SBS se realiza por medio del estudio anatópatológico de las lesiones, las cuales deben ser al menos dos de las tres: cilindromas, tricoepiteliomas y espiadenoma.(5) En el caso presentado, se evidenció clínica e histológicamente los cilindromas en el cuero cabelludo, los tricoepiteliomas en la zona centofacial, pero no se evidenció espiadenomas. Macroscópicamente, los tricoepiteliomas son pápulas múltiples, asintomáticas, pequeñas, del color de la piel en una distribución más o menos simétrica, predominantemente en la cara, tal y como se observan en la Figura 1. (2,4) Los cilindromas son nódulos en el cuero cabelludo y rostro, muy vascularizados, con telangiectasias como se observa en la Figura 2, que pueden crecer hasta alcanzar un gran tamaño y que al confluir se forma el llamado tumor de turbante. (4,8,9) Los espiadenomas son menos comunes y generalmente se manifiestan como nódulos solitarios grises, rosados o azules de 1 cm de diámetro en el rostro.(10) Además, estos últimos pueden asociarse con dolor paroxístico, el cual no se ha presentado en la paciente; por el contrario ambos tipos de lesiones presentes son asintomáticas, es decir sin dolor ni prurito. (11)

Pese a que en el caso clínico 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 pacientes.(6-8,11) CYLD es una proteína desubiquinante la cual está implicada en regulación de la proliferación de anexos cutáneos, cuya ausencia resulta en la activación de la vía NF- κ B y la disminución de apoptosis, y de esta forma generando las neoplasias como los tricoepiteliomas y cilindromas observados en la paciente. (3-5) Mayormente, éstas se ubican en los exones

9 al 20, sin embargo hasta el momento se siguen reportando nuevas mutaciones como en el estudio de Parren y cols.(12)

Es característico del SBS la variabilidad en el fenotipo, con una superposición clínica con el tricoepitelioma familiar múltiple y la cilindromatosis familiar, con los cuales comparte la herencia autosómica dominante y las mutaciones heterocigotas en el gen CYLD. Esto hace posible que incluso dentro de las familias con la misma mutación se puede expresar fenotípicamente diferente.(1,12) Cakmak y Cols. reportaron datos tanto genéticos como fenotípicos en una familia con SBS. (13) A diferencia del caso en mención que no posee familiares con dicha patología, por lo que se asume es una presentación de novo, además de la limitación económica que no permitió la realización de la prueba genética.

Por otra parte, en la actualidad la salud mental es afectada por muchas enfermedades somáticas y el SBS no es la excepción. Las características desfigurantes de las lesiones en rostro son psicológicamente angustiantes para los pacientes.(2,3,14) Adicionalmente, pueden presentarse repercusiones funcionales en las neoplasias localizadas cerca a órganos sensitivos como lo son los ojos y oídos, impidiendo la correcta visión o audición respectivamente. (7)

Aunque es poco frecuente, el SBS puede asociarse con tumores de glándulas salivales los cuales pueden malignizar, al igual que las lesiones representativas del SBS, presentándose como carcinoma tricoblástico de alto grado o carcinoma basocelular.(4,7, 14) A la inspección se evidencia incremento rápido de tamaño con ulceración y sangrado de las lesiones.(1) Igualmente, el SBS se ha relacionado con otras patologías como el nevo sebáceo, milium, xeroderma pigmentoso, hipo e hiperchromias, enfermedad poliúística en los pulmones, riñones, mama y fibroma múltiple. (5, 8) Si bien es menos frecuente, también se ha reportado malignización de espiroadenomas con comportamiento agresivo. (10) Por este motivo, es pertinente el seguimiento periódico de estos pacientes.

El tratamiento del SBS se considera paliativo, con una amplia probabilidad de recidiva de lesiones. En el caso, a la paciente se le realizó exéresis quirúrgica de los cilindromas ubicados en cuero cabelludo y termocauterización de los tricoepiteliomas de rostro, las cuales tras seguimiento de cuatro años no ha presentado recidivas. La cirugía es la que tiene menor tasa de recidiva, comparado con otros métodos como la dermoabrasión, electrodesecación, crioterapia, radioterapia, argón, láser de CO2, ácido tricloroacético y ácido retinoico. (2, 6, 15) Los inhibidores del NF-kappa-B, como la aspirina y prostagandina A1, pueden tener utilidad en lesiones pequeñas o únicas, por lo que no se consideró en este caso al tener múltiples lesiones.(2,11)

Podemos concluir que el SBS es una entidad rara que puede presentarse de novo como en la paciente o con antecedentes familiares. La importancia de este reporte de caso

radica en la necesidad de un diagnóstico temprano, debido a la capacidad de expansión de las lesiones que conlleva a rasgos desfigurantes, lo cual posee un impacto negativo tanto en el aspecto físico al verse afectados los sentidos, como psicológicamente y baja autoestima. Por otro lado, al tratarse de un conjunto de neoplasias cutáneo-anexiales, no está exenta de progresar hacia la malignidad, por lo que no solo es necesario el diagnóstico, sino el seguimiento de las lesiones las cuales son usualmente menospreciadas y categorizadas como un problema estético solamente. Con respecto al tratamiento no existe uno de elección, pero se ha evidenciado que la exéresis quirúrgica es el tratamiento con mejor resultado y menor tasa de recidiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Kazakov D. Brooke-Spiegler Syndrome and Phenotypic Variants: An Update. *Head and Neck Pathol*, 2016; 10:125–130
- 2) Escanilla C, Moran G, Terc F, Fuenzalida H, Pardo A. Síndrome de Brooke-Spiegler, una rara entidad: reporte de 2 casos. *Piel (Barc)*. 2017; 32(2): 62-65
- 3) Andersson M, Kölby L, Nilsson J, Stenman G. Clinical, genetic and experimental studies of the Brooke–Spiegler (CYLD) skin tumor syndrome. *J Plast Surg Hand Surg*, 2019; 53:2, 71-75.
- 4) Calonje E, Brenn T, Lazar A, Billings S. Tumors of the hair follicle. En: Calonje E, Brenn T, Lazar A, Billings S. *McKee's Pathology of the Skin*, 5ta ed. 2020. pp.1545-1588
- 5) Santos M, Cabral F, Alves D, Lago D. Collision tumor in Brooke-Spiegler syndrome: a case report. *Med Cutan Iber Lat Am* 2018; 46 (2): 133-136
- 6) Allende I, Trichuelo M, Alcántara J, Boixeda P. Síndrome de Brooke-Spiegler: tratamiento de los tricoepiteliomas con láser de CO2. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2011; 102(1): 76-77
- 7) Malerich S, Lazzara D, Desai A. Brooke-Spiegler Syndrome: A Case Report. *Jour Amer Ost Derm* 2017; 38: 19-21
- 8) Jordão C, De Magalhães T, Cuzzi T, Ramos M. Cylindroma: An update. *Int J Dermatol.*, 2015; 54(3):275–278
- 9) Patra S, Sethuraman G, Kumar R. Turban Tumor: A classical presentation of Brooke-Spiegler syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2018; 9(4): 284-285
- 10) Suganthan N, Pirasath S, Dikowita DD. Brooke-Spiegler Syndrome: A rare cause of skin appendageal tumor. *Arch Case Rep*. 2018; 2: 16-18
- 11) Castro A, Pinto M, Portelinha A, Pereira J, Martins M. Brooke-Spiegler Syndrome – an underrecognized cause of multiple familial scalp tumors: report of a new germline mutation. *J Dermatol Case Rep* 2015; 3: 67-70
- 12) Parren L, Giehl K, Van Geel M, Frank J. Phenotype Variability in Tumor Disorders of the Skin Appendages Associated With Mutations in the CYLD Gene. *Arch Dermatol Res* 2018; 310(7): 599-606
- 13) Cakmak G, Dursun A, Nagy N, Calikmakas A, Acuner B. Brooke–Spiegler Syndrome: Two Patients From a Turkish Family With Multiple Familial Trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol* 2018; 41(10): 778-780.
- 14) Leelamma J, Sundaram S, Kandasamy S. Trichoblastic Carcinoma Arising in Trichoepithelioma in Brooke-Spiegler Syndrome. *Indian J Pathol Microbiol* 2019; 62(2): 313-318.
- 15) Portincasa A, Cecchino L, Trecca E, Lemboa F, Annacontini 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: 277–281.



Figura 1. Tricoepiteliomas en región centrofacial con escasos comedones abiertos (flecha roja).



Figura 2. Cilindromas en cuero cabelludo en región parietal izquierda y en el vértex.

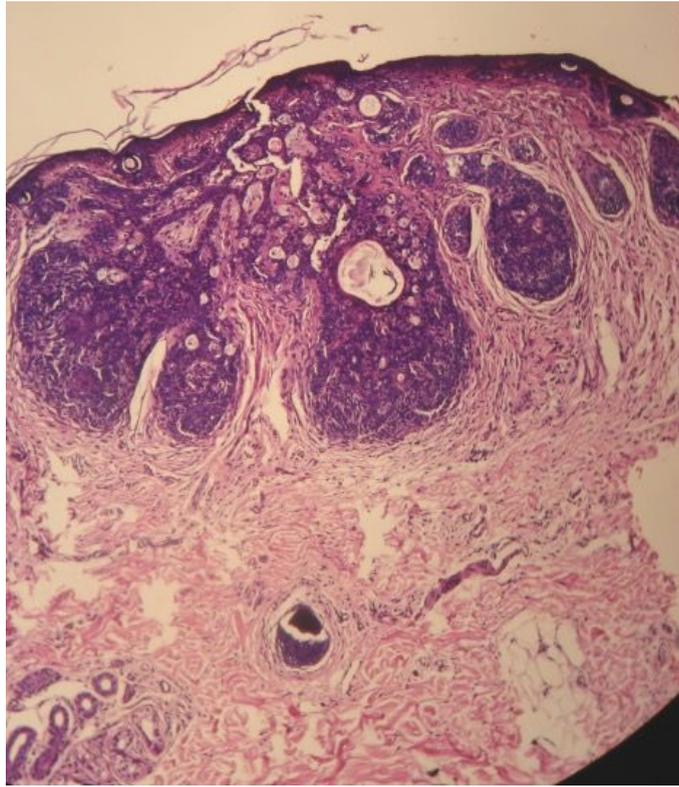


Figura 3. Conjunto de células basaloides junto con espacios quísticos queratinizados. (H y E, 40x)

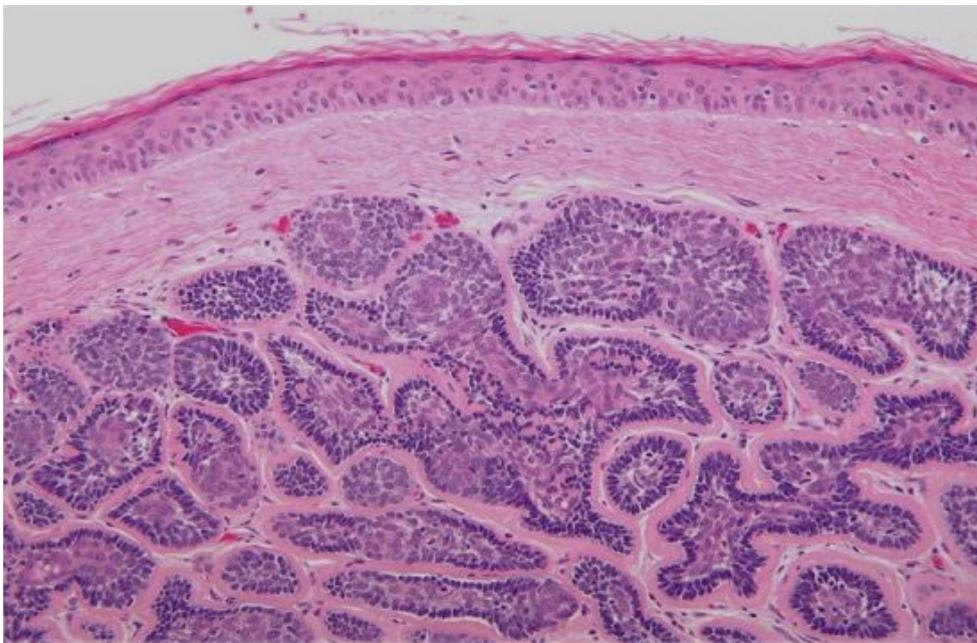


Figura 4. Conglomerados de células en patrón de rompecabezas, rodeadas de material eosinófilo de membrana basal (H y E, 100x)