

Espectro fenotípico de las mutaciones del gen CYLD

Phenotypic spectrum of CYLD gene mutation

María Laura Mauri,¹ Patricia Della Giovanna,² Hugo Néstor Cabrera³ y Sandra García⁴

Premio Aarón Kaminsky 2013

RESUMEN

El gen CYLD es un gen supresor tumoral cuyas mutaciones son responsables del desarrollo de diferentes tumores anexiales, constituyendo un espectro fenotípico de cuadros dermatológicos, que se transmiten en forma autosómica dominante. Se distinguen tres entidades: cilindromatosis familiar, síndrome de Brooke Spiegler y tricoepiteliomatosis múltiple familiar. Comunicamos siete pacientes que evidencian la gran heterogeneidad clínica de estas mutaciones (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(6): 402-406).

Palabras clave:

mutación gen CYLD, cilindromatosis familiar, síndrome de Brooke Spiegler, tricoepiteliomatosis múltiple familiar.

ABSTRACT

CYLD gene is a tumor suppressor gene whose mutations are responsible for the development of different adnexal tumors, being a phenotypic spectrum of dermatological entities, that are transmitted in an autosomal dominant way. It consists of three syndromes: familiar cilindromatosis, Broke Spiegler syndrome and multiple familial trichoepitheliomas. We report seven patients who show great clinical heterogeneity of these mutations (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(6): 402-406).

Keywords:

CYLD gene mutation, family cilindromatosis, Brooke Spiegler syndrome, familial multiple trichoepitheliomatosis.

Fecha de recepción: 04/10/2013 | **Fecha de aprobación:** 13/12/2013

Introducción

En 1892 y 1899 Brooke y Spiegler describieron por primera vez la existencia de múltiples tumores anexiales familiares.¹ El síndrome de Brooke Spiegler (SBS) es una genodermatosis de transmisión autosómica dominante, que se caracteriza por la presencia de cilindromas, tricoepiteliomas y ocasionalmente, espiroadenomas. La tricoepiteliomatosis múltiple familiar (TMF) y la cilindromatosis familiar (CF) se consideran variantes fenotípicas del mismo desorden asociado al gen CYLD.² Presentamos siete casos de esta rara afección.

Caso 1

Mujer de 27 años, con antecedentes maternos de similar patología, consultó por una dermatosis de inicio en la

¹ Jefa de residentes

² Jefa de Servicio

³ Profesor consulto

⁴ Médica patóloga

Hospital Posadas, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: María Laura Mauri, lauramauri7@hotmail.com

pubertad, de lenta progresión, actualmente estable. Presentaba 3 tipos de lesiones: -en cuero cabelludo lesiones tumorales redondeadas eritematosas de superficie lisa, bien delimitadas de 1-2 cm de diámetro, de consistencia blanda, asintomáticas, compatibles con cilindromas, confirmado histológicamente. La biopsia de piel informó una neoplasia constituida por lóbulos celulares que configuran nidos de diferentes tamaños que adoptan una disposición en damero. Los mismos se hallaban constituidos por 2 tipos celulares, unas de aspecto basaloide con escaso citoplasma que se disponían conformando una empalizada que predominaban en la periferia, y otras células más grandes con el núcleo vesiculoso más claro, situadas en el centro. En el interior de los lóbulos se observaban estructuras tubulares que correspondían a la diferenciación ductal. En región centroracial, nariz, labio superior y mentón lesiones papuloides agrupadas, firmes, de color piel normal de 2-3 mm de diámetro que correspondieron a tricoepiteliomas, (foto 1) con una histología típica (foto 2), caracterizada por: una neoplasia bien circunscrita simétrica, constituida por lóbulos de aspecto basaloide, rodeados por un estroma colágeno laxo y quistes de aspecto infundibular con contenido queratínico. En otros sectores de la lesión se observó diferenciación folicular, con esbozo de papila en uno de los nidos. A nivel preauricular derecho lesiones tumorales agrupadas, de aspecto lobulado color eritemato-anaranjadas, la mayor de 4 cm, y en mama izquierda placas amarillentas firmes agrupadas, ambas lesiones correspondían a espiroadenomas. (fotos 3 y 4). El estudio histológico evidenció: neoplasia constituida por lóbulos de gran tamaño que se localizan en dermis e hipodermis, compuesto por 2 tipos celulares: una de células basofílicas que se disponen en la periferia y otra interna de células con núcleo de aspecto vesiculoso. Se observaban esbozos en sectores estructuras ductales. Estos lóbulos se caracterizaron por tener un gran componente vascular: vasos de distinto tamaño que son los que dan la coloración clínica. Se realizó extirpación quirúrgica de las lesiones de mayor tamaño.

Caso 2

Mujer de 52 años, madre de la paciente anterior, presentaba tumoraciones en cuero cabelludo de 30 años de evolución. A nivel frontoparietal se evidenciaban lesiones tumorales de 1,5 cm de diámetro, redondeadas, eritematosas, de superficie lisa, asintomáticas, con histología característica de cilindromas.

Caso 3

Mujer de 45 años, con antecedentes maternos de igual patología, con menor número de lesiones. Consultó por una dermatosis de 20 años de evolución, localizada en cuero cabelludo, de crecimiento lento y progresivo. Presentaba tumoraciones hemisféricas de 3 cm de diámetro, de superficie lisa, eritematosas, surcadas por telangiectasias, de consistencia duroelástica, asintomáticas (foto 5) cuyo estudio histológico confirmó la presunción clínica de cilindromas (foto 6). Se realizó escisión quirúrgica de la lesión de mayor tamaño.



Foto 1. SBS Tricoepiteliomas.

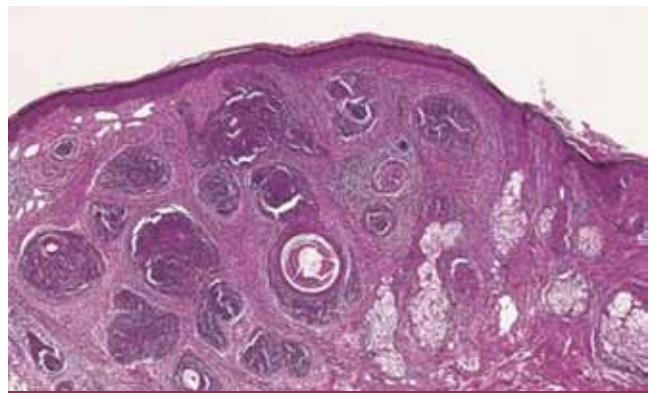


Foto 2. Tricoepitelioma. Neoplasia circunscrita y simétrica, constituida por lóbulos de aspecto basaloide, quistes de aspecto infundibular con contenido queratínico. Diferenciación folicular.



Foto 3. SBS. Espiroadenoma ecrico.

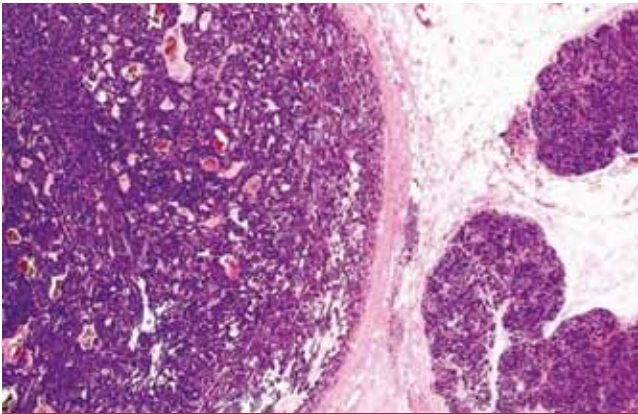


Foto 4. Espiradenoma ecrino. Neoplasia constituida por lóbulos de gran tamaño que se localizan en dermis e hipodermis. Se halla compuesto por los 2 tipos celulares, con gran componente vascular.



Foto 5. CF. Cilindromas.

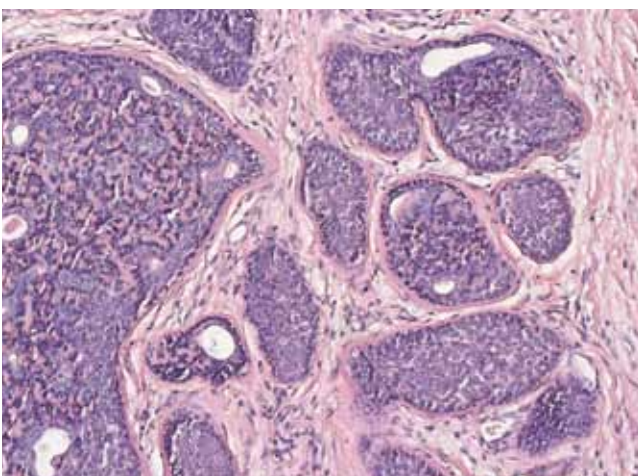


Foto 6. Cilindromas. Neoplasia constituida por lóbulos de diferentes tamaños. Imagen en rompecabezas. En el interior de los lóbulos se observan estructuras tubulares que corresponden a la diferenciación ductal.

Caso 4

Mujer de 54 años que consultó por una dermatosis localizada en cara de 30 años de evolución, refiere tener un hijo y una hija con similares características. Presentaba lesiones papuloides semiesféricas de 3-5 mm de diámetro, firmes, color piel, localizadas en labio superior, nariz, mejillas y párpados, con crecimiento progresivo. El estudio histológico informó tricoepiteliomas. Además se evidenciaban tumoraciones lobuladas, de 2 a 3 cm, color piel, en ambos pabellones auriculares que deformaban el trago (foto 7) cuya histología fue compatible con tricoadenomas (foto 8). En la histología se observaron quistes de aspecto infundibular con gran contenido queratínico en su interior y lóbulos basaloides que en sectores esbozaban papilas, cambios específicos de diferenciación folicular. Se inició tratamiento tópico con ácido acetil salicílico al 20% en solución acuosa 1 vez al día. Se encuentra con este tratamiento hace 3 meses, con buena respuesta parcial: disminución del tamaño de las lesiones y sin lesiones nuevas.

Caso 5

Paciente de 29 años, sexo femenino, con antecedentes familiares para la enfermedad, madre (caso 4) y un hermano con similares características. Se observaba a nivel del labio superior múltiples lesiones papuloides, de 3 a 5 mm de diámetro, cuya histología confirmó el diagnóstico de tricoepiteliomas. Se inició tratamiento tópico con ácido acetil salicílico al 20% en solución acuosa 1 vez al día con buena respuesta parcial, similar al caso anterior, con disminución del tamaño de las lesiones preexistentes y sin lesiones nuevas.

Caso 6

Paciente de 45 años de edad, varón, con antecedente materno de igual patología. Presentaba múltiples tricoepiteliomas desde la juventud. Se trataba de lesiones papuloides de mayor tamaño que las descritas en los casos anteriores de 7-9 mm, que se agrupaban e infiltraban la cara, a predominio en labio superior y cejas, dando el aspecto de facies leonina, con confirmación histológica de tricoepiteliomas.

Caso 7

Joven de 29 años, mujer, con antecedentes familiares maternos de la misma entidad, nos consultó por presentar desde la adolescencia lesiones milimétricas, firmes, color piel, agrupadas en área supralabial. Histología: tricoepiteliomas.

Comentarios

Inicialmente el síndrome de Brooke Spiegler (SBS), la cilindromatosis familiar (CF) y los tricoepiteliomas múltiples familiares (TMF), fueron descritos como entidades diferentes, que compartían características clínicas. (cuadro 1). Con los avances moleculares se determinó que estos cuadros comparten no sólo similitudes clínicas sino también genéticas, siendo provocados por mutaciones en el gen CYLD1, por lo que se ha sugerido que representan variaciones fenotípicas de una misma entidad.¹⁻⁴

El gen CYLD mapea en el cromosoma 16q12-q13, codifica una proteína denominada Cyld, que pertenece a las familias de las ubiquitinas proteasas específicas. Es un gen supresor tumoral, que actúa como inhibidor del NF- κ B, cuya mutación facilitaría el desarrollo de las neoplasias anexas que presentan estos pacientes.^{5,6} El análisis genético reveló un espectro de mutaciones germinales, que incluyen todo tipo de alteraciones en la secuenciación (pequeñas inserciones, deleciones, duplicaciones y sustituciones)^{2,3}, pudiéndose identificar la mutación subyacente en el 84% de los casos familiares de CF, a diferencia de los que sucede con la TMF, donde sólo se confirma la mutación entre un 44 al 72% de los casos.^{6,7}

Los eventos somáticos que se presentan en los tumores de estos pacientes están relacionados con la LOH (pérdida de la heterocigocidad) o mutaciones en la secuenciación, que pueden diferir entre las neoplasias, aún en el mismo paciente con el mismo patrón histológico.⁸

Existe una gran variabilidad fenotípica intrafamiliar e interfamiliar, hecho que explica porqué idénticas mutaciones en el gen CYLD1, pueden presentar diferentes tumores derivados de la unidad folículo-apocrino-sebácea, aislados o asociados entre si, que a diferencia de lo que ocurre en las formas esporádicas se presentan como lesiones múltiples, que pueden adquirir gran tamaño y confluir determinando placas.^{1,4}

Todos estos cuadros se heredan en forma autosómica dominante y de acuerdo al tumor predominante o a la asociación de los mismos, clásicamente se distinguen tres fenotipos: síndrome de Brooke Spiegler, cilindromatosis familiar y tricoepiteliomatosis múltiple familiar.

Los cilindromas son tumores benignos, de lento crecimiento, originados en glándulas sudoríparas ecrinas.⁹ Predominan en el sexo femenino y se manifiestan generalmente en la tercera década de la vida. Localizan típicamente en cuero cabelludo y ocasionalmente en cara. Son rosados, con telangiectasias en la superficie y de consistencia firme.¹⁰ El tamaño puede variar de 0.5 cm a 6 cm de diámetro y pueden comprometer la totalidad del cuero cabelludo, coalescer y formar una masa confluyente, que se denomina “tumor en turbante”, a veces desfigurantes, pudiendo provocar severos trastornos psicológicos.

El estudio histológico muestra una neoformación dérmica constituída por lóbulos de células epiteliales rodeados por una



Foto 7. Tricoadenoma.

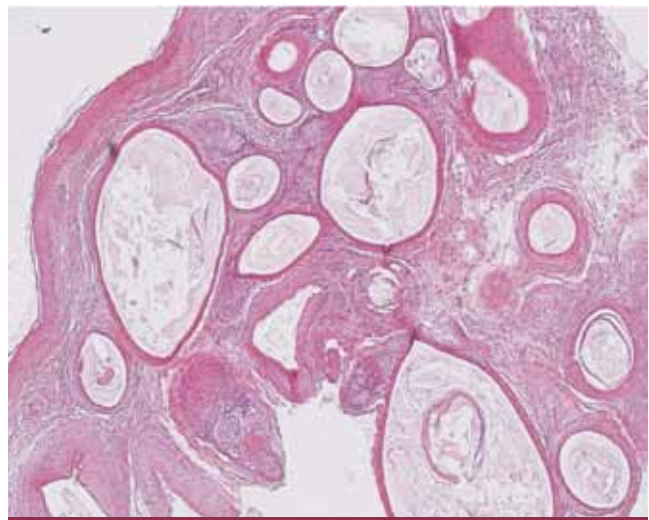


Foto 8. Tricoadenoma. Tumor compuesto por lóbulos de aspecto basaloide y estructuras quísticas de diferente tamaños de localización dérmica.

membrana eosinofílica (PAS +). Los mismos adoptan un patrón en rompecabezas. Se distinguen dos tipos de células: las de localización periférica de aspecto basaloide y las centrales con núcleo oval vesiculoso.⁹ Están presentes en el SBS y la CF. Los tricoepiteliomas se originan de una proliferación con diferenciación germinativa folicular. Suelen aparecer como pápulas, de pocos milímetros, translúcidas o color piel normal, que muestran una clara predilección por el área centrofacial, particularmente la nariz. Histológicamente se

CUADRO 1.		
Síndrome	Tipo de tumor	Gen mutado
Síndrome de Brooke Spiegler	cilindromas tricoepiteliomas espiradenomas	CYLD
Cilindromatosis familiar	cilindromas	CYLD
Tricoepiteliomatosis múltiple familiar	tricoepiteliomas	CYLD

caracterizan por la presencia en dermis de nidos de células basaloides con empalizada periférica, rodeados de estroma fibroso. Algunos de ellos muestran diferenciación folicular. Se observan numerosos quistes córneos.

Estos tumores, cuando se presentan asociados a cilindromas y espiradenomas y tienen historia familiar, constituyen el SBS; cuando son múltiples y familiares, sin estar asociados a otros tumores se denominan TMF.

El espiradenoma se presenta habitualmente como un nódulo solitario, azulado o color piel normal de tamaño variable, a menudo doloroso, de crecimiento lento, algunos pueden llegar a medir varios centímetros. Suele localizarse en la mitad superior del cuerpo. En la histología se evidencia lóbulos tumorales de gran tamaño localizados en dermis, compuestos por dos tipos celulares: el periférico, con núcleo pequeño y escaso citoplasma que adopta un patrón en empalizada y el segundo de amplio citoplasma claro.¹¹

Todos nuestros casos presentaron antecedentes familiares para la enfermedad, con una herencia autosómica dominante, con mayor frecuencia en mujeres, hecho referido en algunos artículos, que se explicaría por factores epigenéticos (factores no genéticos que intervienen en la ontogenia de la afección). Tres de nuestras siete pacientes presentan cilindromas, los dos primeros casos familiares entre sí: la hija constituye un SBS completo y su madre presenta sólo cilindromas, evidenciando la gran variabilidad intrafamiliar referida en la literatura.⁴

Los tricoepiteliomas fueron observados en cinco casos, uno correspondió a SBS y los otros formaban parte del TMF; llama la atención la asociación con tricoadenoma en el caso N° 4, hecho no referido en la bibliografía consultada.

Con respecto a los espiroadenomas, es de destacar la presentación exuberante y la localización preauricular del mismo en el primer caso.

El tratamiento en general de estos tumores es la escisión quirúrgica, si bien existen opciones terapéuticas como: laser CO2 y criocirugía, muchos de estos asociados a altas tasas de recurrencias.⁹

Con los avances moleculares de esta patología, y teniendo en cuenta que la mutación del gen CYLD produce un aumento de expresión de la vía NFκB, con la consecuente desregulación del desarrollo de los anexos, surgen propuestas terapéuticas que intentan restaurar el desarrollo de los mismos. El

ácido acetil salicílico y la prostaglandinas A1, han demostrado in vitro tener un efecto inhibitorio de la vía NFκB, con el control del desarrollo de los cilindromas y tricoepiteliomas.^{5,7}

Conclusiones

El síndrome de Brooke Spiegler, la cilindromatosis familiar y la tricoepiteliomatosis múltiple familiar son diferentes expresiones fenotípicas que corresponden a mutaciones del gen CYLD. Se presentan siete pacientes con herencia autosómica dominante, con neto predominio en el sexo femenino. Se destaca la variabilidad intrafamiliar de los pacientes y se plantea una nueva terapéutica para estos tumores en función de las vías de señalización afectadas.

Bibliografía

- Poblete Gutiérrez P, Eggermann T, Höller D, Jugert FK. 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: 527-531.
- Zhang G, Huang Y, Yan K, Li W, Diverse phenotype of Brooke-Spiegler syndrome associated with a nonsense mutation in the CYLD tumor suppressor gene. *Exp Dermatol.* 2006 ;15: 966-970.
- Grossmann P, Vanecek T, Steiner P, Kacerovska D, et al. Novel and recurrent germline and somatic mutations in a cohort of 67 patients from 48 families with Brooke-Spiegler Syndrome including the phenotypic variant of multiple familial trichoepitheliomas and correlation with the histopathologic findings in 379 biopsy specimens. *Am J Dermatopathol.* 2013 ;35: 34-44.
- Young AL, Kellermayer R, Szigeti R, Tészás A. CYLD mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin Genet.* 2006;70:246-249.
- Mataix J, Bañuls J, Botella R, Laredo C, Brooke-Spiegler syndrome: an heterogeneous entity. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97: 669-672.
- Blake PW, Toro JR. Update of cylindromatosis gene (CYLD) mutations in Brooke-Spiegler syndrome: novel insights into the role of deubiquitination in cell signaling. *Hum Mutat.* 2009 ;30:1025-1036.
- Duparc A, Lasek-Duriez A, Wiart T, Duban-Bedu B, Multiple familial trichoepithelioma: a new CYLD gene mutation. *J Ann Dermatol Venereol.* 2013;140: 274-277.
- Kazakov D, Schaller J, Vanecek T, Kacerovska D, Brooke-Spiegler syndrome: report of a case with a novel mutation in the CYLD gene and different types of somatic mutations in benign and malignant tumors. *J Cutan Pathol.* 2010;37:886-890.
- Singh DD, Naujoks C, Depprich R, Schulte KW, Cylindroma of head and neck: Review of the literature and report of two rare cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013 ;4:516-521.
- Rajan N, Trainer AH, Burn J, Langtry JA. Familial cylindromatosis and Brooke-Spiegler syndrome: a review of current therapeutic approaches and the surgical challenges posed by two affected families. *Dermatol Surg.* 2009;35:845-852.
- Tran K, DeFelice T, Robinson M, Patel R. Spiradenomas. *Dermatol Online J.* 2012;18:15.