

# Hamartoma folicular basaloide linear unilateral con lesiones cutáneas y mucosas

Basaloid follicular hamartoma with unilateral linear mucous and skin lesions

Hugo N. Cabrera,<sup>1</sup> Patricia Della Giovanna,<sup>2</sup> Sandra García<sup>3</sup> y Karina V. Nadur<sup>4</sup>

## RESUMEN

El hamartoma folicular basaloide es un raro tumor benigno que puede confundirse clínica e histopatológicamente con el carcinoma basocelular. También ha sido referida su malignización, por ello es importante su reconocimiento. Presentamos un paciente con una forma clínica linear unilateral blaschoide, con placa alopécica de cuero cabelludo y lesiones orales homolaterales, hecho no referido en la bibliografía a nuestro alcance (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(2): 100-105).

### Palabras clave:

*hamartoma folicular basaloide.*

## ABSTRACT

Basaloid follicular hamartoma is a rare benign malformation which may be clinically and histopathologically confused with basal cell carcinoma. Malignancy can occur, thus it is important to recognize it. We present a patient with a unilateral linear lesion clinically following Blaschko lines, with an alopecic scalp plaque and ipsilateral oral lesions; this association was not previously reported in the consulted literature (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(2): 100-105).

### Keywords:

*basaloid follicular hamartoma.*

Fecha de recepción: 15/06/2012 | Fecha de aprobación: 14/02/2013

## Introducción

El hamartoma folicular basaloide (HFB) es un tumor folicular benigno caracterizado por manifestaciones clínicas diversas, histopatología característica, posible degeneración maligna y asociación con otras entidades. Adquiere importancia por su confusión clínica e histopatológica con el carcinoma basocelular, de allí que su diagnóstico es particularmente importante pues puede evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios. Presentamos un caso con características particulares.

<sup>1</sup> Profesor consulto, Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas

<sup>2</sup> Médica del Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Jefa de la Sección Anatomía Patológica

<sup>4</sup> Médica de la carrera de Médico Especialista en Dermatología, UBA

Correspondencia: Hugo N. Cabrera, Libertad 2597 (CP 1602), Florida, Vicente López, Buenos Aires, Argentina, hugocabrera20@yahoo.com

## Caso clínico

Varón de 39 años, sin antecedentes patológicos y/o familiares de importancia, que consulta a nuestro Servicio por una dermatosis de inicio en la infancia, aproximadamente a los 8 años de edad, localizada en región cefálica (foto 1). Refiere que hace un año se le extirpó un carcinoma basocelular originado en ella. Al examen físico observamos, a nivel de cuero cabelludo, zona frontoparietal izquierda, una placa alopécica, indurada, la cual se continúa en región preauricular. Su superficie es irregular, con aspecto adoquinado, color amarillo-anaranjado. Sobre la misma asientan múltiples lesiones de aspecto papular pequeñas, lenticulares o menores, pigmentadas, eritematosas o color piel normal, de aspecto perlado, que en sectores se agrupan. También se observan escasos quistes epidérmicos superficiales (millium). Lesiones de similares características evidenciamos a nivel de mejilla izquierda (foto 2). En cuello del mismo lado presenta otra placa de aspecto verrugoso, marrón pardusca, de bordes difusos, sobre la cual asientan escasas lesiones de aspecto papular como las descritas anteriormente. Estas últimas se repiten a nivel de párpado inferior izquierdo. En ojo homolateral se evidencia inyección conjuntival y en la vecindad del orificio de salida del conducto lagrimal, una lesión papilomatosa y eritematosa (foto 3). En paladar duro se aprecian nuevamente placas papilomatosas, eritematosas (foto 4), de localización ipsilateral. Destacamos que todas las lesiones mencionadas son asintomáticas, que acompañaron el crecimiento durante la niñez del paciente y se mantienen estables durante la vida adulta.

El estudio histopatológico muestra una lesión epitelial simétrica y pequeña, circunscripta, constituida por una proliferación de células epiteliales escamosas y basaloideas que conforman cordones anastomosados y nidos con empalizada periférica (foto 5).

Las células se originan preferentemente de la porción infundibular del folículo piloso tipo vello y se extienden hasta la dermis papilar, y adoptan una orientación vertical perpendicular a la epidermis suprayacente. En sectores, los lóbulos comprometen también la epidermis interfolicular.

Se observan, además, rasgos de diferenciación folicular como papilas, bulbos y quistes queratínicos.

Las células tumorales presentan núcleos regulares, ovoides, sin pleomorfismo ni actividad mitótica. Es notable el depósito de melanina.

El estroma circundante es de tipo fibroblástico laxo, con aisladas hendiduras que lo separan de los nidos epiteliales.

El estudio inmunohistoquímico demuestra franca positividad para CD34, Vimentina y CD10 en las células del estroma y escasa expresión del Ki-67 y bcl2 en lóbulos epiteliales.



Foto 1. Dermatitis hemifacial derecha.



Foto 2. Pequeñas lesiones tumorales confluentes.



Foto 3. Lesión papilomatosa de borde palpebral.



Foto 4. Lesiones papilomatosas unilaterales de paladar.

## Comentarios

En 1985, Mehregan y Baker<sup>1</sup> acuñaron el nombre de HFB para una entidad benigna, que clínica e histopatológicamente se confunde con el carcinoma basocelular. Se debe a una mutación del gen *PATCH* en el cromosoma 9q22.3-q31, el mismo gen que se altera en el síndrome del carcinoma basocelular nevoide (SCBN) o síndrome de Gorlin-Goltz (MIM 109400).<sup>2,3</sup> Sin embargo, se piensa que esta mutación es menos severa que la demostrada en el SCBN.

Está alterado el *PTCH1*, gen homólogo humano del gen *patched* de la mosca *Drosophila*, que codifica una glicoproteína transmembrana llamada *PTCH*. Esta mutación determina una pérdida de función, que causa una degradación prematura de la misma, que tiene acción supresora tumoral. Debido a esto se produce una desregulación del camino señalador hedgehog sonic (*Shh*), que es el que controla el crecimiento tisular. Actúa como un supresor de la proteína *smoothed* (*SMO*). *SMO* es un receptor de la proteína hedgehog (*HH*), lo que provoca su activación. Si los niveles de *PTCH* están disminuidos, los niveles de *SMO* aumentan, y por consiguiente se activa más *HH*.

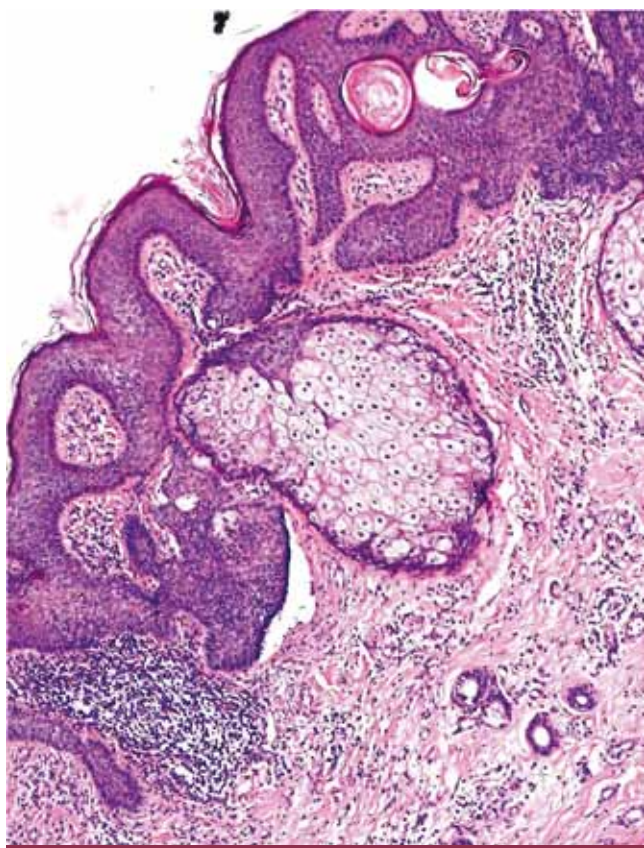
Este camino señalador *Shh* está implicado en la formación de estructuras embrionarias y tumorigénesis, de allí que un desorden en él da como resultado anomalías corporales y formación de tumores.

De acuerdo con los datos de mutación del genoma humano, hay más de 200 mutaciones reportadas en el gen *PTCH1*. Dentro de ellas, por estudios moleculares se pudo determinar la mutación del HFB, que es diferente a la del SCBN (c.1291delC).<sup>4,5</sup>

Según Morohashi *et al.*,<sup>6</sup> hay un crecimiento abortivo de un germen piloso secundario con una diferenciación limitada hacia la porción folicular superior. De acuerdo con la presentación de la clínica, el HFB puede ser congénito o adquirido, y aparece en estas circunstancias en la infancia o en la juventud. Puede ser localizado o generalizado. Las formas localizadas pueden presentarse como elemento único o solitario, o haber multiplicidad de ellos con disposición en placas o linear, que siguen las líneas de Blaschko (disposición mosaico). Las lesiones generalizadas se diseminan por cara, cuero cabelludo y, ocasionalmente, tronco<sup>7,8</sup>. Nuestro caso es adquirido (comienzo a los 8 años), localizado, múltiple, con disposición linear, y sigue las líneas de Blaschko (nevoide).

La morfología de las lesiones es de aspecto papuloso, pequeñas, de pocos milímetros, de color variable desde piel normal al negro, que pasa por diversas tonalidades del rojo y marrón, brillantes, aisladas y asintomáticas.

En ocasiones se agregan quistes de millium y lesiones símil comedones. Puede haber destrucción folicular, lo que da placas alopécicas<sup>9</sup>. La forma solitaria suele manifestarse con



**Foto 5.** Proliferación epitelial circunscrita de células escamosas y basaloideas que forman cordones y nidos con empalizada.

lesiones similares, tumores nodulares sólidos o semejantes a acrocordones, y habitualmente se localizan en la cara.

La forma generalizada puede ser familiar, transmitida en forma autosómica dominante<sup>10</sup> o no familiar (cuadro 1). El HFB puede estar con dos genes mutados en la forma esporádica, y en la forma familiar con uno solo mutado y el otro inefectivo.

Puede cursar solo, sin lesiones acompañantes, lo que constituye el HFB simple, o estar asociado a otras anomalías como millium, lesiones comedoneanas, hipotricosis e hipohidrosis,<sup>11</sup> o en el curso de otras genodermatosis, como el síndrome de Bazex–Dupré–Christol,<sup>12</sup> o del mismo SCBN. También se describen asociaciones con fibrosis quística y con enfermedad tiroidea.<sup>13</sup>

Hay una forma múltiple generalizada sindrómica llamada síndrome del hamartoma folicular basaloide o de Brown–Crouse, que fue descrita por Brown, Crouse y Winkelmann en 1969,<sup>14</sup> quienes resaltan la asociación de este hamartoma múltiple con miastenia gravis y aminoaciduria. También se ha observado con cierta frecuencia lupus eritematoso,<sup>15–17</sup> e inclusive esclerodermia.<sup>18</sup> Estos últimos ocurren casi exclusivamente en mujeres, en la adultez temprana (20 a 30 años). En la mayoría de los casos, la eclosión del

#### CUADRO 1. HFB clasificación

Según aparición	Congénito		
	Adquirido		
Según número de elementos	Único		
	Múltiple		
Según disposición	Localizado	Solitario	En placa Linear
		Múltiple	
	Generalizado		
Según asociaciones	Simple		
	Sindrómico (síndrome de Brown–Crouse)		

#### CUADRO 2. Variantes clínicas

Variante generalizada	Adquirida	Asociada con alopecia y miastenia gravis
	Familiar	Sin anomalía asociada
	Congénita	Asociada con defectos ectodérmicos y enfermedades sistémicas como fibrosis quística
Variante localizada	Solitaria	Aparece como placa alopécica en cuero cabelludo
	Lineal unilateral	Sin anomalías asociadas

hamartoma piloso coincide con la de la enfermedad autoinmune, aunque muchas veces la precede. Existen hallazgos ocasionales, como el de Ricks *et al.*,<sup>19</sup> que cursó con condrosarcoma. Moreno *et al.*<sup>20</sup> consideran cinco patrones clínicos de presentación (cuadro 2).

Nuestro paciente pertenece a la forma localizada lineal unilateral, de la cual hemos encontrado menos de 10 relatos en la bibliografía internacional.<sup>1,2,9,17,21,22</sup> Puede estar presente desde el nacimiento o aparecer en la infancia, como en nuestro caso. No se ha descrito asociación sistémica. Lo novedoso de nuestra observación es que, además de las lesiones típicas unilaterales lineales que siguen las líneas de Blaschko, agrega placa alopécica y las lesiones mucosas (oculares y orales) papilomatosas ipsilaterales, no referidas en la literatura consultada.

El principal diagnóstico diferencial es el carcinoma basocelular, si bien hay que considerar cuadros alternativos (cuadro 3). La histopatología del HFB es igual en todas las formas clínicas: los folículos pilosos afectados aparecen reemplazados por



CUADRO 3. Diagnósticos diferenciales clínicos	
Carcinoma basocelular	Lobulado
SCBN	Facies típicas Quistes mandibulares Depresiones palmoplantares Diversas malformaciones
Síndrome de Bazex–Dupré–Christol	Atrofodermia folicular Hipotricosis Trastornos sudoración
Angiofibromas	Rojizos Coloración uniforme Distribución centofacial
Nevo de Jadassohn	En la degeneración maligna el tumor es solitario; en el HFB la degeneración es de múltiples elementos
Síndrome de Rombo	Atrofodermia vermiculada Quistes millium
Tricoepitelioma	No se pigmentan, a diferencia del HFB, que sí lo hace

CUADRO 4. Diagnósticos diferenciales histológicos	
Carcinoma basocelular (variedad infundibulo-quística)	Mayor tendencia a ulcerarse, lóbulos con carácter invasivo y destrucción de los folículos pilosos comprometidos. Estroma rico en mucinas. Focos de necrosis celular. Alto índice mitótico. Expansión en profundidad (permiten su diferenciación del HFB). IHQ: bcl2 y Ki-67 positivos en células epiteliales y CD34 (-) en células estromales.
Tricoepitelioma	Lóbulos basaloideos con empalizada periférica y quistes con contenido queratínico de localización dérmica, pueden asociar a una reacción giganto celular de tipo cuerpo extraño secundaria a ruptura de su pared. Lesión rodeada por un estroma fibroblástico prominente, que se dispone en forma concéntrica y rodea los lóbulos tumorales. Notable diferenciación folicular en forma de bulbos pilosos y papilas. IHQ: CK15 (+) y bcl2 (+) en células epiteliales periféricas, CD34 (+) en células estromales.

cordones epiteliales basaloideos de 2 a 3 hileras de espesor, que emergen radialmente del eje folicular (imagen en “candelabro invertido”) y de diferentes puntos de la epidermis; dentro de ellos puede haber pequeños quistes infundibulares. El estroma es escaso y fibrótico.<sup>23</sup> En general no hay atipias, necrosis, inflamación, y tampoco suele haber hendiduras manifiestas. El estudio inmunohistoquímico demuestra franca positividad

con el marcador bcl2 y Ki-67 a nivel de los lóbulos epiteliales y resultados positivos con el CD34 en las células estromales. Ha sido descrito el depósito de material amiloide (cuadro 4).

Evolución: una vez aparecido, persiste indefinidamente. Puede complicarse con la aparición de carcinomas basocelulares en su interior.<sup>24</sup> Como tratamiento se propone la cirugía, el láser de dióxido de carbono y la terapia fotodinámica. Se refiere que los retinoides mejoran la alopecia.

## Conclusión

Se presenta una forma clínica poco común de una entidad inusual, el hamartoma folicular basaloide, con lesiones de aspecto papuloso en cara y cuero cabelludo que siguen las líneas de Blaschko, placa alopecica, lesiones orales y el antecedente de habersele extraído un carcinoma basocelular. Corresponde a una forma linear, unilateral, adquirida, no familiar, no sindrómica.

## Bibliografía

- Mehregan A.H., Baker S. Basaloid follicular hamartoma: three cases with localized and systematized unilateral lesions, *J. Cutan. Pathol.*, 1985, 12: 55-65.
- Harman M., Inalöz H.S., Akdeniz S., Inalöz S.S. et al. Congenital non-familial unilateral basaloid follicular hamartoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 13: 210-213.
- Uden A.B., Zaphiropoulos P.G., Bruce K, Toftgård R. et al. Human patched (PTCH) mRNA is overexpressed consistently in tumor cells of both familial and sporadic basal cell carcinoma, *Cancer Res.*, 1997, 15-57: 2336-2340.
- Hellani A., Baghdadadi H., Dabbour N., Almassri N., et al. A novel PTCH1 germline mutation distinguished basal cell carcinoma from basaloid follicular hamartoma: a case report, *J. Med. Case Reports*, 2009, 3: 52.
- Naeyaert J.M., Pauwel C., Geerts M.L., Verplancke P. CD-34 and Ki-67 staining patterns of basaloid follicular hamartoma are different from those in fibroepithelioma of Pinkus and others variants of basal cell carcinomas, *J. Cut. Pathol.*, 2001, 28: 538-540.
- Morohashi M., Sakamoto F., Takenouchi T., Hashimoto T. et al. A case of localized follicular hamartoma: an ultrastructural and immunohistochemical study, *J. Cutan. Pathol.*, 2000, 27: 191-198.
- Browstein M.H. Basaloid follicular hamartoma: solitary and multiple types, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27 (Part. 1): 237-240.
- Walsh N., Ackerman A.B. Basaloid follicular hamartoma: solitary and multiple types, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 29: 125-129.
- Díaz Martínez B., Izquierdo Estirado M.J., Alramadan M., Menéndez Ramos F. et al. Hamartoma folicular basaloide linear unilateral, *Med. Cutan. Iber. Lat. Am.*, 2009, 37: 251-253.
- Wheeler C.E. Jr., Carroll M.A., Groben P.A., Briggaman R.A. et al. Autosomal dominantly inherited generalized basaloid follicular hamartoma syndrome: report of a new disease in a North Carolina family, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43: 189-206.

11. Katayama I., Hirayama M., Eishi K. Basaloid follicular hamartoma with eruptive milia and hypohidrosis: is there a pathogenic relationship?, *Eur. J. Dermatol.*, 2003, 13: 505-508.
12. Pujol R.M., Nadal C., Matías-Guiu X., Peyrí J. et ál. Multiple follicular hamartomas with sweat gland and sebaceous differentiation, vermiculate atrophoderma, milia, hypotrichosis, and late development of multiple basal cell carcinomas, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1998, 39: 853-857.
13. Mascaró J.M. Jr., Ferrando J., Bombi J.A., Lambruschini N. et ál. Congenital generalized follicular hamartoma associated with alopecia and cystic fibrosis of three siblings, *Arch. Dermatol.*, 1995, 131: 454-458.
14. Brown A.C., Crouse R.G., Winkelmann R.K. Generalized hair-follicle hamartoma: associated with alopecia, aminoaciduria and miastenia gravis, *Arch. Dermatol.*, 1969, 99: 478-493.
15. Ridley C.M., Smith N. Generalized hair follicle hamartoma associated with alopecia and myasthenia gravis: report of a second case, *Clin. Exp. Dermatol.*, 1981, 6: 283-289.
16. Morton S., Stevens A., Powell R.J. Basaloid follicular hamartoma, total body hair loss and SLE, *Lupus*, 1998, 7: 207-209.
17. Lee M.W., Choi J.H., Moon K.C., Koh J.K. Linear basaloid follicular hamartoma on the Blaschko's line of the face, *Clin. Exp. Dermatol.*, 2005, 30: 30-34.
18. Shimizu H., Takai T., Ichihashi M., Ueda M. A case of generalized hair follicle hamartoma associated with diffuse sclerosis of the face, *Br. J. Dermatol.*, 2000, 143: 1103-1105.
19. Ricks M., Elston D.M., Sartori C.R. Multiple basaloid follicular hamartomas associated with acrochordons, seborrheic keratoses and chondrosarcoma, *Br. J. Dermatol.*, 2002, 146: 1068-1070.
20. Moreno C., Requena C., Requena L. *Hamartoma folicular basaloide. Neoplasias anexiales cutáneas*, 1º edición, España, Ed. Aula Médica, 2004, 215-220.
21. Bleiberg J., Brodник R.H. Linear unilateral basal cell nevus with comedones, *Arch. Dermatol.*, 1969, 100: 187-190.
22. Jiménez Acosta F.J., Redondo E., Báez O., Hernández B. Linear unilateral basaloid follicular hamartoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 27: 316-319.
23. Oseroff A., Shieh S., Frawley N.P., Cheney R. et ál. Treatment of diffuse basal cell carcinomas and basaloid follicular hamartomas in nevroid basal cell carcinoma syndrome by wide-area 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy, *Arch. Dermatol.*, 2005, 141: 60-67.
24. Yoshida Y., Urabe K., Mashino T., Duan H. et ál. Basal cell carcinomas in association with basaloid follicular hamartoma, *Dermatology*, 2003, 207: 57-60.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### CASO CLÍNICO | RESPUESTAS

#### Respuestas correctas al caso clínico:

1, c; 2, a; 3, e; 4, e.

**Comentario.** El granuloma anular es una dermatosis inflamatoria e idiopática, de curso benigno, autorresolutiva, asintomática y recurrente, que afecta a niños y adultos jóvenes con predominio del sexo femenino (2:1). Su etiopatogenia es desconocida, pero se han descrito factores desencadenantes como

picaduras de insectos, traumatismos, vacunas e infecciones.

La forma clínica localizada es la más frecuente (75-80%) y se presenta con pápulas de disposición anular color piel normal o ligeramente eritematosas en dorso de manos, codos, rodillas, pies, zona pretibial y glúteos. Debe diferenciarse de la tiña corporis, el eccema numular y el liquen anular.

Otras variedades clínicas son: generalizada (más de 10 lesiones sin disposición anular en tronco), subcutánea y perforante.

El diagnóstico es clínico y el estudio histopatológico es útil en casos atípicos. El hallazgo clásico es el granuloma en empalizada.

La mayoría de las lesiones involuciona espontáneamente y las formas localizadas no requieren tratamiento (eventualmente corticoides tópicos).

#### Bibliografía

1. Vera Casaño A. Granuloma anular en la infancia, *Piel*, 2007, 22: 181-185.
2. Pueyo S., Maglio M.S. Enfermedades de la dermis y tejido celular subcutáneo, Larralde

- M, Abad E., Luna P., *Dermatología pediátrica*, Ed. Journal, 2º edición, 2010, 563-587.
3. Guerrero Fernández J., Guiote Domínguez M.V., Guerrero Vázquez J., Russo de la Torre F. Granuloma anular diseminado. A propósito de 2

- casos, *An. Esp. Pediatr.*, 2001, 55: 178-180.
4. Pueyo S. Patología no clasificada. Pueyo S., Massimo J.A. *Dermatología infantil en la clínica pediátrica*, Ed. Artes Gráficas Buschi, 1º edición, 1999: 513-533.