

Współistnienie zespołu Brooke'a-Spieglera z łuszczycą zwykłą – opis przypadku

Coexistence of Brooke-Spiegler syndrome with psoriasis vulgaris: case report

Olga Michałowska, Katarzyna Łukowska, Anna Kozłowska

Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

Przeł Dermatol 2011, 98, 410–415

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

zespół Brooke'a-Spieglera, łuszczycy zwykła, nowotwory przydatków skóry, mutacja genu CYLD, leczenie.

KEY WORDS:

Brooke-Spiegler syndrome, psoriasis vulgaris, skin adnexal tumours, CYLD gene mutation, treatment.

Wprowadzenie. Zespół Brooke'a-Spieglera jest rzadkim zespołem genetycznym dziedziczonym autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się występowaniem obłaków (*cylindroma*), nabłoniaków włosowych (*trichoepithelioma*) oraz gruczolaków potowych ekrynowych (*spiradenoma*). Mnogie obłaki najczęściej lokalizują się na skórze owłosionej głowy (guzy turbanowe).

Cel pracy. Przedstawienie przypadku zespołu Brooke'a-Spieglera współistniejącego z łuszczycą zwykłą, co miało wpływ na wybór metody leczenia łuszczycy.

Opis przypadku. Mężczyzna, 59-letni, został przyjęty do Kliniki z powodu zaostrzenia łuszczycy zwykłej. U pacjenta stwierdzono liczne zmiany guzowate na skórze owłosionej głowy oraz guzki w okolicy nosa i łuków brwiowych. Obecność licznych zmian o charakterze *cylindroma* oraz *trichoepithelioma* potwierdzono za pomocą badania histopatologicznego. Na podstawie objawów klinicznych i badania histopatologicznego rozpoznano zespół Brooke'a-Spieglera. U pacjenta zaobserwowano także atypowe znamię barwnikowe na skórze brzucha. W leczeniu łuszczycy zastosowano ogólnie acytretynę i terapię miejscową.

Wnioski. W przedstawionym przypadku leczenie łuszczycy było zdezeterminowane występowaniem nowotworów wywodzących się z przydatków skóry oraz obecnością atypowego znamienia barwnikowego.

ABSTRACT

Introduction. Brooke-Spiegler syndrome is a rare, autosomal dominant disease. It is characterized by appearance of cylindromas, trichoepitheliomas and spiradenomas. Multiple cylindromas most frequently are localized on the scalp (turban tumours).

Objective. To present coexistence of Brooke-Spiegler syndrome with psoriasis vulgaris – that determined the mode of psoriasis therapy.

Case report. A 59-year-old man was admitted to the hospital due to exacerbation of psoriasis vulgaris. The patient had many tumours on the scalp and nodules around the nose and eyebrows. Histopathological investigation revealed multiple cylindromas and trichoepitheliomas. On the basis of the clinical picture and histopathological investigation, diagnosis of Brooke-Spiegler syndrome was established. Additionally, atypical nevus on the skin of the abdomen was recog-

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. med. Olga Michałowska
Klinika Dermatologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82a
02-008 Warszawa
e-mail: olawis@op.pl

nised. Psoriatic lesions were treated with systemic acitretin and topical ointments.

Conclusions. In the presented case, treatment of psoriasis vulgaris was determined by coexistence of adnexal tumours and atypical nevus.

WPROWADZENIE

Zespół Brooke'a-Spieglera (ang. *Brookes-Spiegler syndrome* – BSS) jest rzadkim zespołem genetycznym o autosomalnym dominującym typie dziedziczenia. Charakteryzuje się predyspozycją do występowania nowotworów wywodzących się z przydatków skóry. Liczne oblaki (*cylindroma*), nabłoniaki włosowe (*trichoepithelioma*) oraz rzadziej gruczolaki ekrynowych gruczołów potowych (*spiradenoma*) zaczynają się pojawiać zwykle w drugiej lub trzeciej dekadzie życia i wraz z wiekiem ich liczba wzrasta. Zespół ten występuje rodzinnie, częściej dotyka kobiet [1, 2]. Guzy zlokalizowane są najczęściej na skórze owłosionej głowy oraz twarzy.

Oblaki są łagodnymi guzami o powolnym wzroście, wywodzącymi się z gruczołów potowych. Mogą być bardzo liczne i najczęściej znajdują się na skórze owłosionej głowy, stąd określa się je mianem guzów turbanowych [2]. W zależności od wielkości mogą być przyczyną częściowej lub całkowitej utraty włosów. W obrazie histopatologicznym *cylindroma* obecne są ogniska złożone z różnej wielkości zrazików otoczonych pogrubiałą błoną podstawną [3]. Oblaki bardzo rzadko ulegają transformacji złośliwej, co klinicznie objawia się wrzodzeniem, szybkim wzrostem lub krwawieniem z guza. W wypadku zezłośliwienia istnieje duże ryzyko wystąpienia przerzutów, szczególnie do węzłów chłonnych, wątroby albo rdzenia kręgowego [4–6]. Sugeruje się, że pacjenci z mnogimi oblakami są bardziej narażeni na wystąpienie guzów ślinianek [7].

Nabłoniaki włosowe występują przede wszystkim w obrębie twarzy, często w fałdach nosowo-wargowych [8]. Obraz histopatologiczny *trichoepithelioma* (dawniej *epithelioma adenoides cysticum*) charakteryzuje się obecnością odgraniczonego guzka zlokalizowanego w górnych warstwach skóry właściwej, składającego się ze zrazików utworzonych z komórek bazaloidalnych, związanych ściśle z włóknistym podścieliskiem łącznotkankowym [3].

W obrębie *trichoepithelioma* możliwa jest transformacja nowotworowa w kierunku raka podstawnokomórkowego [5]. Mnogie nabłoniaki włosowe mogą występować w dwóch innych rzadkich zespołach genetycznych – w zespole Rombo (zanik robakowaty skóry, prosaki, łysienie, raki podstawnokomórkowe,

nabłoniaki włosowe oraz obwodowy skurcz naczyń z sinicą) oraz w zespole Bazexa (mieszkowy zanik skóry, skąpe owłosienie, nabłoniaki włosowe, mnogie raki podstawnokomórkowe oraz miejscowe lub uogólnione zmniejszenie potliwości) [9, 10].

Gruczolak potowy (*spiradenoma*) występuje zazwyczaj w postaci twardego, tkliwego guzka o niebieskawym zabarwieniu, wywodzącego się prawdopodobnie z ekrynowych gruczołów potowych. Zwykle zmiana jest pojedyncza, najczęściej w obrębie tułowia oraz bliższych części kończyn, rzadziej wykwyty są mnogie [8]. Opisywano rzadkie przypadki przemiany złośliwej gruczolaków ekrynowych [11].

Rozsiane zmiany typu *trichoepithelioma* opisali niezależnie Brooke i Fordyce w 1892 roku, a mnogie oblaki – Spiegler w 1899 roku. Łączne występowanie obu guzów określono w 1912 roku jako zespół Brooke'a-Spieglera lub zespół rodzinnego występowania oblaków o dziedziczeniu autosomalnym dominującym [11].

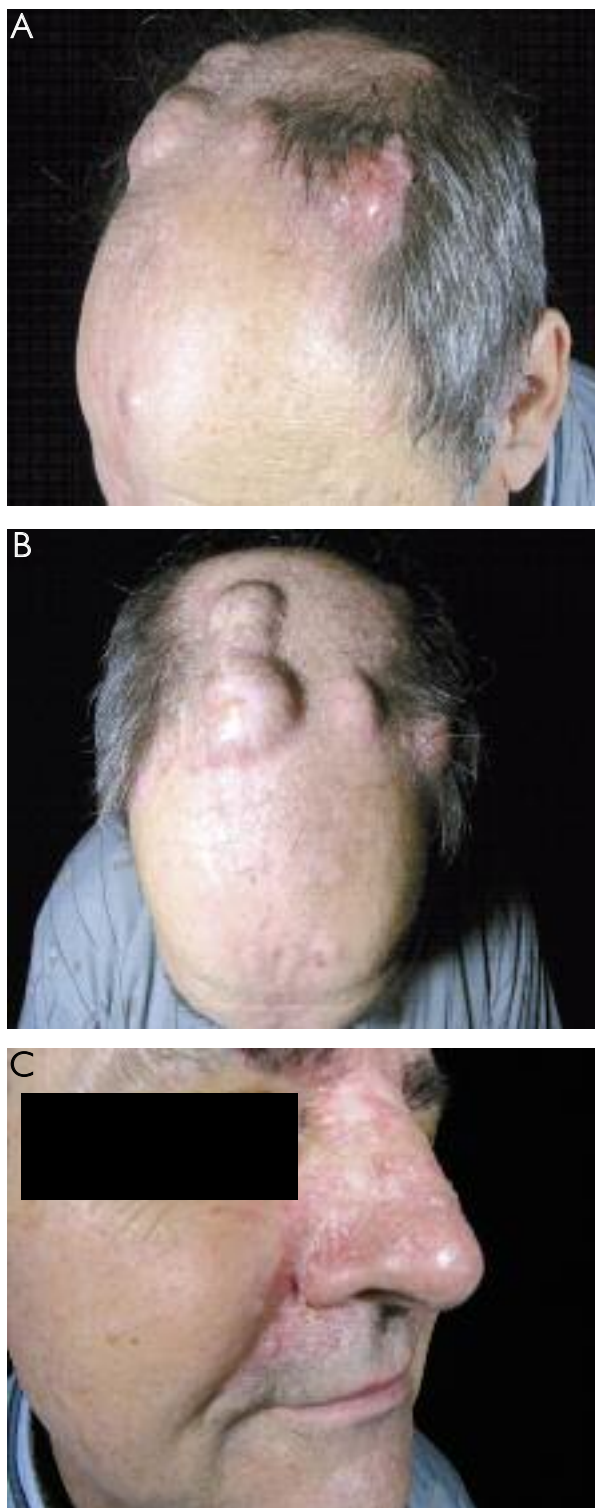
Za ujawnienie się choroby odpowiada mutacja lub utrata heterozygotyczności w obrębie supresorowego genu *CYLD* obecnego na chromosomie 16q12-q13, co jest przyczyną zwiększenia ekspresji jądrowego czynnika transkrypcyjnego (ang. *nuclear factor transcription κ B* – NF- κ B), który reguluje liczbę genów antyapoptotycznych związanych z proliferacją przydatków skóry. Mutacje genu *CYLD* powodują hamowanie apoptozy i powstawanie guzów wywodzących się z przydatków skóry [5, 12].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku współistnienia BSS z łuszczycą zwykłą, co miało wpływ na wybór metody leczenia *psoriasis*.

OPIS PRZYPADKU

Pacjent, lat 59, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie był hospitalizowany w Klinice Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu nasilenia od około 2 miesięcy łuszczycy plackowatej, na którą chorował od blisko 10 lat i dotychczas był leczony zewnątrznie w warunkach ambulatoryjnych. Wywiad rodzinny w kierunku



Rycina 1. Zmiany kliniczne typu *cylindroma* (A, B) i *trichoepithelioma* (C)
 Figure 1. Clinical picture of *cylindroma* (A, B) and *trichoepithelioma* (C)

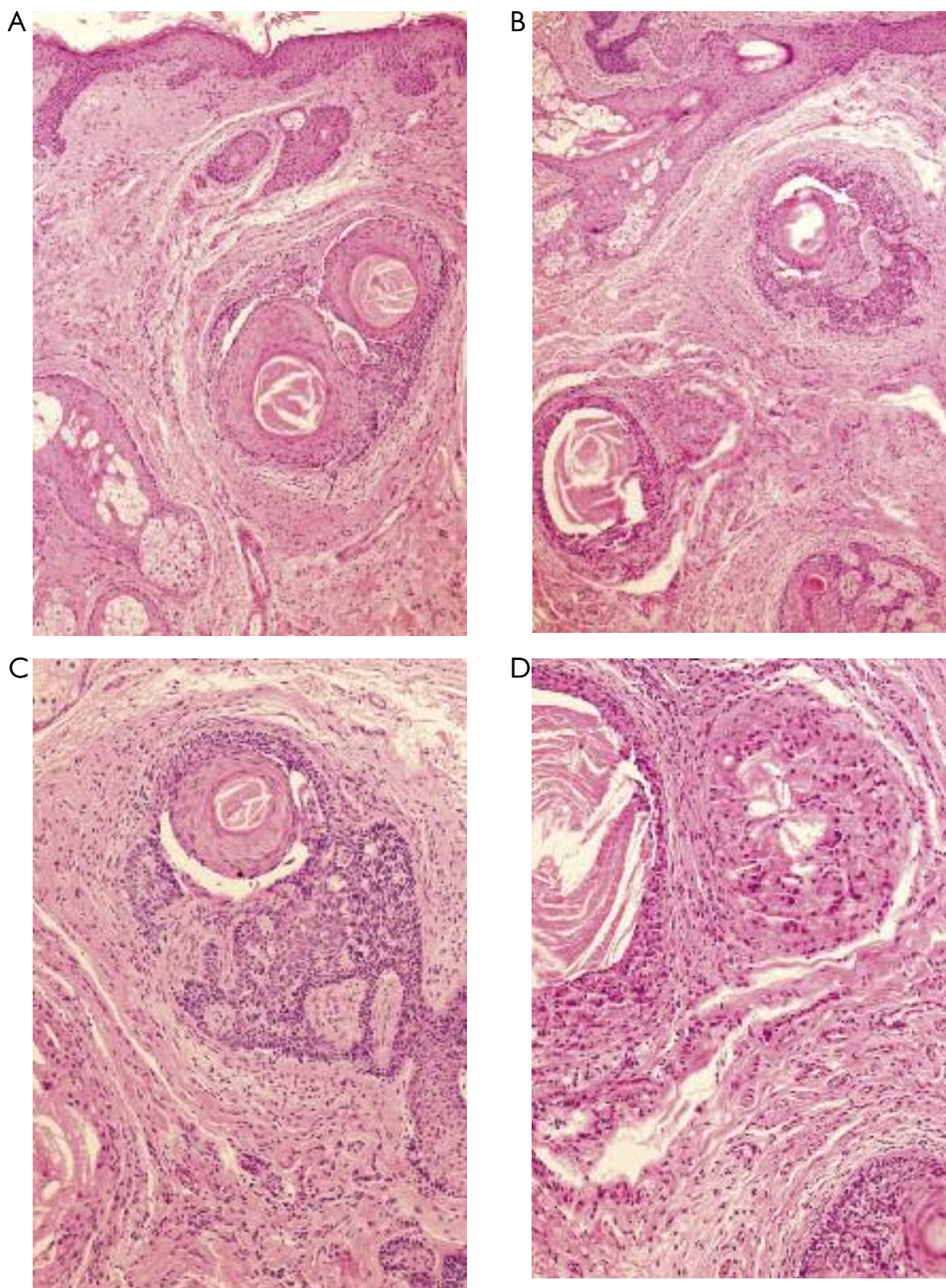
łuszczycy był ujemny. Przy przyjęciu do Kliniki obserwowano rozsiane ogniska plackowate ze znaczną akantozą, pokryte parakeratocytami łuskami oraz nasilone zmiany typu łojotokowego

zapalenia skóry na twarzy i w okolicach zauszných. W obrębie skóry nadbrzusza widoczne było atypowe znamię barwnikowe. W okolicy ciemieniowej stwierdzono liczne guzy o średnicy 1–8 cm (ryc. 1. A–B), a w pobliżu nosa i łuków brwiowych liczne drobne wykwity guzkowe (ryc. 1. C). Zmiany miały gładką powierzchnię o zabarwieniu różowym, z obecnością teleangiektazji. Niebolesne guzy w obrębie skóry głowy pojawiły się u pacjenta około 30. roku życia, stopniowo się powiększały i przybywały nowe wykwity. Podobne zmiany skórne w rodzinie występowały u babki ze strony matki i siostry pacjenta.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy. W trakcie hospitalizacji chory zgłaszał bóle kręgosłupa lędźwiowego, na które cierpi od około 15 lat, okresowo występowały także dolegliwości bólowe ze strony stawów kolanowych oraz stawów rąk. W wykonanym badaniu rentgenograficznym kręgosłupa wykazano dyskopatię na poziomie L5-S1, wpuklenie tarcz międzykręgowych na poziomie L3-L4 i L4-L5 oraz początkowe zmiany zwyrodnieniowe w obrębie prawego stawu biodrowego. Po konsultacji neurologicznej włączono tizanidynę oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ze względu na obecność licznych ognisk infekcji wykonano ekstrakcję kilku zębów. Po ocenie dermatoskopowej znamię barwnikowe zakwalifikowano do dalszej obserwacji, bez konieczności natychmiastowego usunięcia. Rozpoczęto leczenie łuszczycy acytretyną początkowo w dawce 50 mg/dobę z szybką redukcją dawki do 35 mg/dobę. Poza tym zastosowano zewnętrznie maści z 5% kwasem salicylowym, z 0,1% cygnoliną, maść borno-salicylową oraz klotrimazol. Ze względu na ryzyko współistnienia z BSS nowotworów ślinianek zalecono wykonanie badania ultrasonograficznego (USG) ślinianek w trybie ambulatoryjnym.

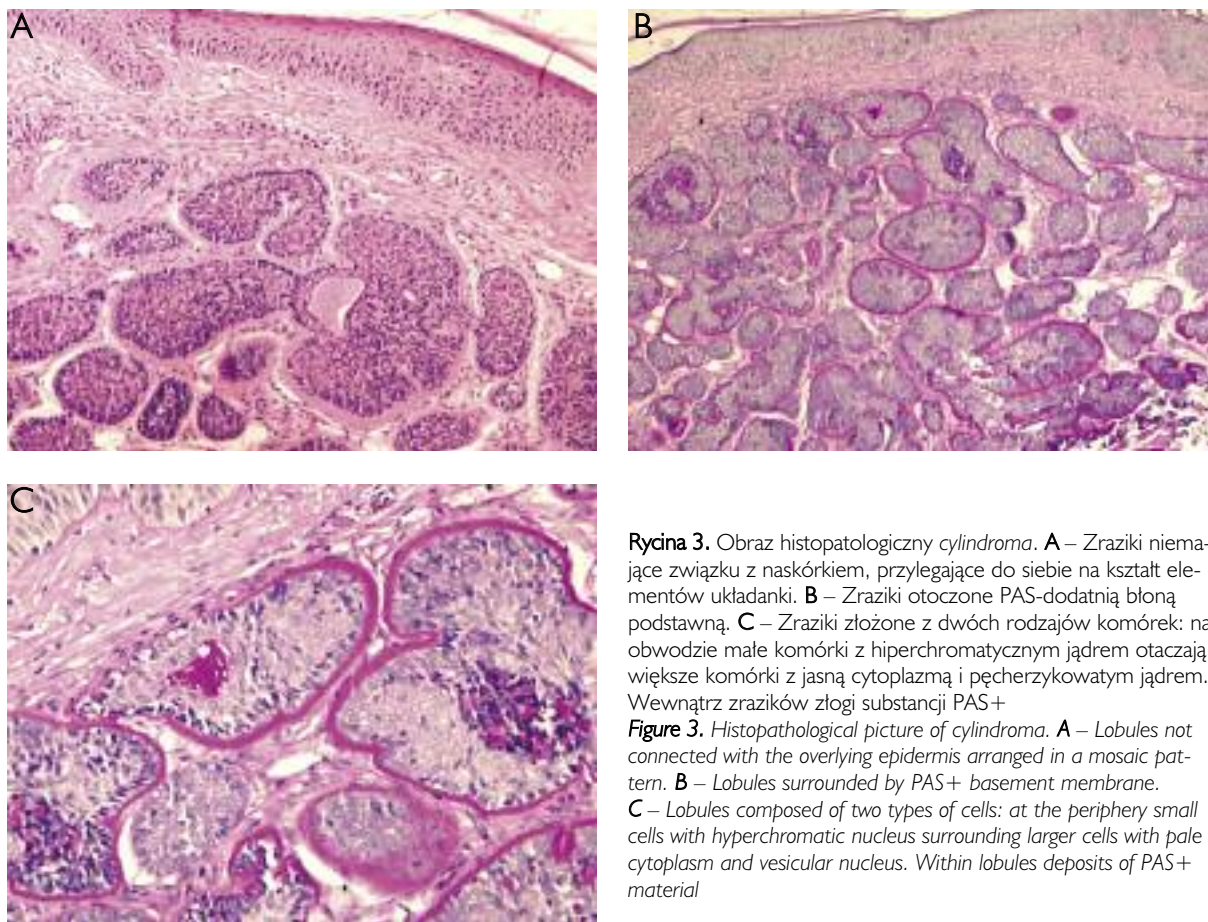
W pobranym wycinku z drobnego guzka w okolicy nosa stwierdzono zraziki z komórek typu podstawnego oraz cysty rogowe umiejscowione w obrębie zrazików. W otoczeniu niektórych były obecne ogniska kalcyfikacji oraz komórki olbrzymie typu ciała obcego (ryc. 2. A–D). W wycinku pobranym ze zmiany guzowatej na głowie stwierdzono cechy mikroskopowe typowe dla obłaków: zraziki niemające związku z naskórkiem, przylegające do siebie na kształt fragmentów układanki, złożone z dwóch rodzajów komórek – małych z hiperchromatycznym jądrem, otaczających większe komórki z jasną cytoplazmą i owalnym, pęcherzykowym jądrem. Każdy zrazik był otoczony błoną podstawną barwiącą się metodą PAS. Ponadto, głównie w obrębie większych zrazików, obecne były złoże substancji PAS+ (ryc. 3. A–C).

Na podstawie obrazu klinicznego oraz badania histopatologicznego ustalono rozpoznanie BSS. Nie



Rycina 2. Obraz histopatologiczny trichoepithelioma. **A** – Cysty rogowe w skórze właściwej. **B** – Cysty rogowe w obrębie zrazików z komórek bazaloidalnych. **C** – Na obwodzie zrazika palisadowaty układ komórek jak w BCC oraz rozrost tkanki łącznej w otoczeniu. **D** – Ognisko kalcyfikacji z komórkami olbrzymimi typu ciała obcego na obwodzie

Figure 2. Histopathological picture of trichoepithelioma. **A** – horn cysts within the dermis. **B** – Horn cysts within lobules of basaloid cells. **C** – Peripheral palisading of the lobule cells like in BCC and condensation of connective tissue sheath. **D** – Focal calcification with a foreign body giant cell reaction



Rycina 3. Obraz histopatologiczny *cylindroma*. **A** – Zraziki niemające związku z naskórkiem, przylegające do siebie na kształt elementów układanki. **B** – Zraziki otoczone PAS-dodatnią błoną podstawną. **C** – Zraziki złożone z dwóch rodzajów komórek: na obwodzie małe komórki z hiperchromatycznym jądrem otaczają większe komórki z jasną cytoplazmą i pęcherzykowatym jądrem. Wewnątrz zrazików złogi substancji PAS+

Figure 3. Histopathological picture of *cylindroma*. **A** – Lobules not connected with the overlying epidermis arranged in a mosaic pattern. **B** – Lobules surrounded by PAS+ basement membrane. **C** – Lobules composed of two types of cells: at the periphery small cells with hyperchromatic nucleus surrounding larger cells with pale cytoplasm and vesicular nucleus. Within lobules deposits of PAS+ material

stwierdzono zmian typu *spiradenoma*, których obecność nie jest konieczna do rozpoznania tego zespołu. Pacjent jest pod obserwacją Poradni Przyklinicznej i kontynuuje terapię acytretyną.

OMÓWIENIE

W BSS, oprócz zmian o charakterze obłaków, nabłoniaków włosowych oraz gruczolaków potowych ekrynowych, stwierdza się także częstsze występowanie innych guzów przydatków, np. *trichoblastoma*, raków podstawnokomórkowych, cyst mieszków włosowych, znamion łojowych i *syringoma*. Możliwa jest również złośliwa transformacja łagodnych guzów [1, 2]. Ze względu na to, że guzy pojawiają się głównie w obrębie skóry ekspozowanej na słońce, znaczenie w ich etiopatogenezie mogą mieć – jak się wydaje – mutacje indukowane przez promieniowanie ultrafioletowe [1, 11]. Wykazano ponadto związek BSS z występowaniem gruczolaków oraz rzadziej gruczolakoraków ślinianek [1].

Ze względu na umiejscowienie zmian nowotworowych głównie na twarzy i skórze owłosionej głowy mogą one stanowić dla chorego poważny problem natury estetycznej, z możliwymi następstwami psychologicznymi, społecznymi oraz zawodowymi [13].

Podstawową metodą leczenia guzów przydatków jest ich chirurgiczne wycięcie. Poza tym, alternatywnie, stosuje się elektrokoagulację, dermabrazję, krioterapię, radioterapię i laseroterapię [1, 5]. W leczeniu *trichoepithelioma* wykazano ponadto częściową skuteczność 5% imikwimodu, który może mieć zastosowanie w terapii wspomagającej [14]. W trakcie badań jest ocena skuteczności leczenia miejscowego pochodnymi kwasu acetylosalicylowego oraz prostaglandyną A1, które mogą przywrócić kontrolę wzrostu guza przez hamowanie aktywności NF-κB [2, 5]. Być może leki te znajdą zastosowanie w profilaktyce nowych zmian o charakterze obłaków lub nabłoniaków włosowych. Dalszych badań wymaga również zastosowanie retinoidów w leczeniu guzów przydatków ze względu na ich działanie antyproliferacyjne, wpływ na różnicowanie oraz apoptozę wielu linii komórek nowotworowych [1].

W omówionym przypadku pacjent nie podjął leczenia nowotworów przydatków skóry. Współistnienie BSS oraz atypowego znamienia barwnikowego z łuszczycą stanowiło przeciwwskazanie do zastosowania światłolecznictwa. W terapii zmian łuszczycowych zastosowano leczenie ogólne acytretyną oraz wspomagające leczenie miejscowe.

Piśmiennictwo

1. Scholz I.M., Numann A., Froster U.G., Helmbold P., Enk A.H., Naher H.: New mutation in the CYLD gene within a family with Brooke-Spiegler syndrome. *JDDG* 2010, 8, 99-101.
2. Kim C., Kovich O.I., Dosik J.: Brooke-Spiegler syndrome. *Dermatol Online J* 2007, 13, 10.
3. McKee P.H.: Atlas patologii skóry. Wydawnictwo Urban&Partner, Wrocław, 2003, 161-162.
4. Durani B.K., Kurzen H., Jaeckel H., Kuner N., Naehner H., Hartschuh W.: Malignant transformation of multiple dermal cylindromas. *Br J Dermatol* 2001, 145, 653-656.
5. de Doherty S., Barret T.L., Joseph A.K.: Brooke-Spiegler syndrome, report of a case of multiple cylindromas and trichoepitheliomas. *Dermatol Online J* 2008, 14, 8.
6. Gerretsen AL., van der Putte S.C.J., Deenstra W.: Cutaneous cylindroma with malignant transformation. *Cancer* 1993, 72, 1618-1623.
7. Baican A., Has C., Crisan C.: Multiple cutaneous cylindromas associated with parotid and submandibular gland cylindromas. *Ann Dermatol Venerol* 1998, 125, 909-911.
8. Du Vivier A.: Atlas dermatologii klinicznej. Wydawnictwo Urban&Partner, Wrocław, 2005, 142-145.
9. Szepietowski J., Wąsik F., Szybejko-Machaj G.: Brooke-Spiegler syndrome. *JEADV* 2001, 15, 346-349.
10. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004, tom 2, 1396.
11. Kostler E., Schonlebe J., Mentzel T.: Psoriasis and Brooke-Spiegler syndrome with multiple malignancies. *JEADV* 2005, 19, 380-381.
12. Kakagia D., Lambropoulou M.: Brooke-Spiegler syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2004, 29, 335-336.
13. Retamar R.A., Stengel F., Saadi M.E., Kien M.C., Della Giovana P., Cabrera H. i inni: Brooke-Spiegler syndrome-report of four families: treatment with CO2 laser. *Int J Dermatol* 2007, 46, 583-586.
14. Alessi S.S., Sanches J.A., Roncalli de Oliveira W., Messina M.C., de Almeida Pimentel E.R., Neto C.F.: Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics* 2009, 64, 961-966.

Otrzymano: 3 VIII 2011 r.

Zaakceptowano: 30 VIII 2011 r.