

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.




This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



HISTOPATHOLOGIE CUTANÉE

Quand le diagnostic d'une tumeur annexielle peut sauver la vie du patient...

Accurate diagnosis of adnexal tumours can be a matter of life or death

B. Cribier

Clinique dermatologique, faculté de médecine, université Louis-Pasteur, 1, place de l'Hôpital, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67091 Strasbourg cedex, France

Disponible sur Internet le 20 janvier 2009

Ce titre un peu provoquant peut laisser certains cliniciens incrédules. Toutefois, il correspond à une réalité de la pratique clinique de la dermatologie, même si elle n'est pas quotidienne. En effet, le monde très complexe des tumeurs dérivées des annexes cutanées est parfois rebutant pour le clinicien et il faut bien admettre qu'en l'absence de connaissance de la microscopie, la mémorisation de ces tumeurs extraordinairement variées reste une gageure. Il est alors important d'avoir un dialogue constant avec son pathologiste, de façon à ne pas manquer les quelques situations où un diagnostic précis va faire découvrir une maladie génétique prédisposant à des cancers viscéraux [1,2]. Les progrès de la génétique moléculaire ont ainsi permis de comprendre des associations autrefois considérées comme curieuses ou anecdotiques.

Il est aussi très important que les pathologistes généraux soient conscients de l'importance de la terminologie que l'on utilise pour décrire les tumeurs annexielles. Il est tout à fait impossible de se contenter du diagnostic de « tumeur annexielle » ou même de « tumeur folliculaire bénigne ». Le caractère bénin de la tumeur en question est indéniable, mais l'enjeu dépasse ici la tumeur elle-même.

Nous présenterons ici quatre exemples bien documentés de tumeurs et syndromes caractéristiques sur le plan morphologique et génétique, que tout dermatologue doit connaître [3].

Une fois le diagnostic évoqué, les patients doivent être examinés et une consultation dans un service d'oncogénétique est indispensable afin de proposer la recherche de la mutation caractéristique de la maladie et, si le patient le souhaite, de poursuivre l'enquête familiale.

Adresse e-mail : bernard.cribier@chru-strasbourg.fr.



Figure 1. Deux trichilemmomes du visage.



Figure 2. Aspect pavimenteux caractéristique de la gencive dans une maladie de Cowden.

Trichilemmome et maladie de Cowden

Aspect clinique

Le trichilemmome est une petite tumeur kératosique, difficile à reconnaître cliniquement, située principalement sur le visage ou le cou. Elle a un diamètre en général inférieur à 1 cm, et peut se présenter comme une petite corne ou comme un carcinome cutané de petite taille (Fig. 1). Il peut aussi prendre l'aspect d'une petite verrue faciale. Le trichilemmome peut enfin se présenter comme une petite lésion en dôme, ferme, sans hyperkératose majeure.

Ces tumeurs surviennent chez les adultes d'âge moyen. Le diagnostic n'est le plus souvent pas fait sauf si la maladie de Cowden est déjà connue (Fig. 2).

Aspect histologique

Le trichilemmome est une tumeur bénigne, bien limitée, qui a un développement à la fois exophytique et endophytique. Il est surmonté d'une hyperkératose orthokératosique ou parakératosique, formant parfois une squame-croûte. La limite de part et d'autre est relativement nette (Fig. 3). Il

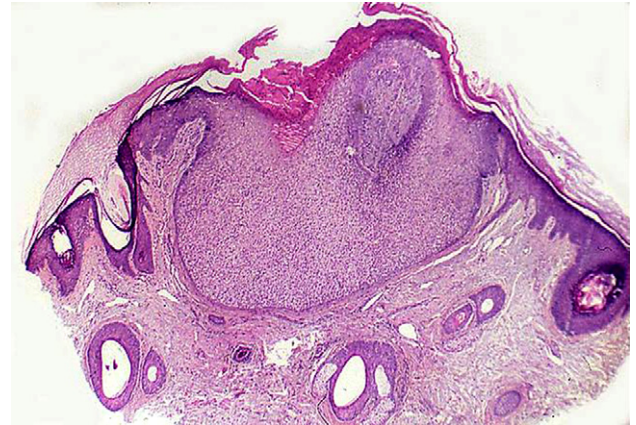


Figure 3. Trichilemmome, vue générale (coloration hématoxyline éosine).

se développe à partir de l'infundibulum folliculaire, auquel il est connecté, et forme un ou plusieurs lobules qui sont toujours en continuité avec la surface épidermique.

À sa partie inférieure, la tumeur est limitée par des cellules formant une palissade caractéristique. Les cellules sont bordées par une membrane épaisse PAS positive qu'on peut aussi marquer avec un anticorps anticollagène IV.

Les cellules constituant le trichilemmome ont un aspect cylindrique, un cytoplasme clair et un noyau excentré, surtout dans la zone palissadique périphérique qui rappelle la gaine folliculaire externe. Ces cellules sont fortement colorables par le PAS (Fig. 4). Des foyers de kératinisation peuvent être observés au sein des lobules, avec quelques petits enroulements cellulaires ou des structures kystiques de petite taille.

Le trichilemmome classique ou sa variante desmoplastique peuvent être associés à un nævus sébacé, dont on reconnaît les signes aux volumineuses glandes sébacées superficielles et aux anomalies de surface associées.

Le diagnostic différentiel est en principe aisé: dans le porome folliculaire ou kératose folliculaire inversée, l'aspect est beaucoup plus épidermoïde, avec de nombreux phénomènes de dyskératose et enroulements cellulaires; dans l'acanthome à cellules claires, la lésion est pure-

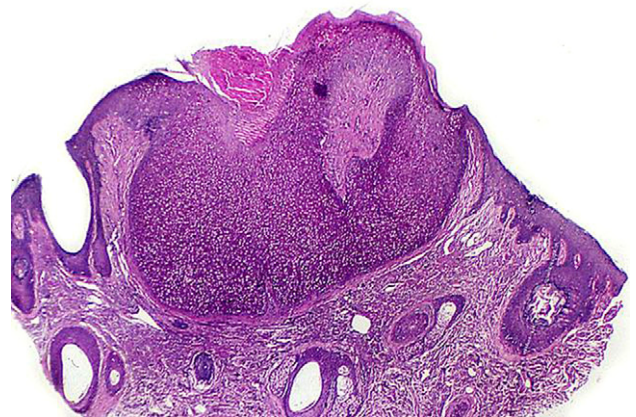


Figure 4. Trichilemmome, vue générale (coloration PAS).

ment épidermique sans développement endophytique et sans hyperkératose de ce type.

Certains auteurs ont affirmé que le trichilemmome est d'origine virale. On a pu détecter la présence de génome HPV dans certaines de ces lésions. L'association très significative avec la maladie de Cowden, en fait plutôt une lésion de type néoplasique ou hamartomateuse.

Maladie de Cowden

L'existence d'un trichilemmome doit faire absolument revenir au contexte clinique du patient et se poser les questions suivantes :

- s'agit-il de multiples lésions faciales ?
- si oui, il faut impérativement faire une seconde biopsie, un second diagnostic de trichilemmome étant quasiment pathognomonique de maladie de Cowden ;
- y a-t-il des anomalies des gencives ?
- y a-t-il une histoire familiale de cancer du sein ?

En effet, outre le trichilemmome, la maladie de Cowden se caractérise par d'autres signes cutanéomuqueux qui sont importants à connaître. L'aspect le plus évocateur est celui d'anomalies des gencives (Fig. 2) qui sont couvertes de petites papules rosées donnant un aspect comparé à des pavés (*cobblestone*). Il existe aussi de petites papules grisâtres à la face interne des lèvres ou sur la muqueuse buccale. Celles-ci n'ont pas d'aspect histologique très caractéristique. Enfin, on trouve des lésions verruqueuses d'aspect grisâtre sur les extrémités et particulièrement sur le dos des mains [4]. Ici encore, il s'agit de simples hyperkératoses focales, dont l'aspect histologique n'est pas spécifique. Les premières manifestations cutanées apparaissent en général après l'âge de dix ans et sont présentes chez quasiment tous les individus atteints.

La maladie de Cowden est due à des mutations du gène *PTEN* (chromosome 10q23) [5]. Les mutations de *PTEN* ont été identifiées chez plus de 80% des sujets atteints de maladie de Cowden et la majorité des mutations sont situées dans l'exon 5.

Il y a dans ce syndrome une forte prédisposition au cancer mammaire et un risque accru de cancer de la thyroïde et de l'endomètre. Le risque de cancer du sein pendant la vie entière est estimé à 25 à 50%. Il existe aussi des lésions mammaires bénignes tels que les fibro-adénomes, des kystes et des lésions hamartomateuses en général bilatérales. Le risque de cancer thyroïdien de type folliculaire est environ de 10% et celui de cancer de l'endomètre est compris entre 5 et 10%.

La maladie de Cowden est aussi associée significativement à la maladie de Lhermitte-Duclos [6], dans laquelle on a des hamartomes cérébelleux entraînant une augmentation de la pression intracrânienne et une ataxie, ainsi qu'une épilepsie.

Il existe d'autres syndromes associés à des mutations du même gène, le syndrome Protée et le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba [6].

Adénome sébacé et sébacéome kystique : syndrome de Muir-Torre

Il est ici encore très important d'utiliser la terminologie exacte. On emploie encore beaucoup le terme d'« adénome sébacé sénile », qui n'a rien à voir avec l'adénome sébacé vrai et qui doit être appelé hyperplasie sébacée. De la même façon, le terme d'« adénome sébacé de Pringle » pour désigner les angiofibromes de la sclérose tubéreuse de Bourneville est tout à fait erroné. Les adénomes sébacés vrais sont beaucoup plus rares et ont une histologie caractéristique. Ils peuvent survenir de façon isolée, mais doivent toujours attirer l'attention du clinicien vers l'existence d'un syndrome de Muir et Torre (Fig. 5) [7].

Aspect clinique

L'adénome sébacé est une tumeur exophytique, bien limitée, surmontée d'une petite croûte qui peut parfois être d'aspect un peu gras (Fig. 6). La lésion est le plus souvent de taille moyenne entre 0,5 et 1,5 cm de diamètre et



Figure 5. Multiples tumeurs faciales dans un syndrome de Muir-Torre.



Figure 6. Adénome sébacé dans un syndrome de Muir-Torre.

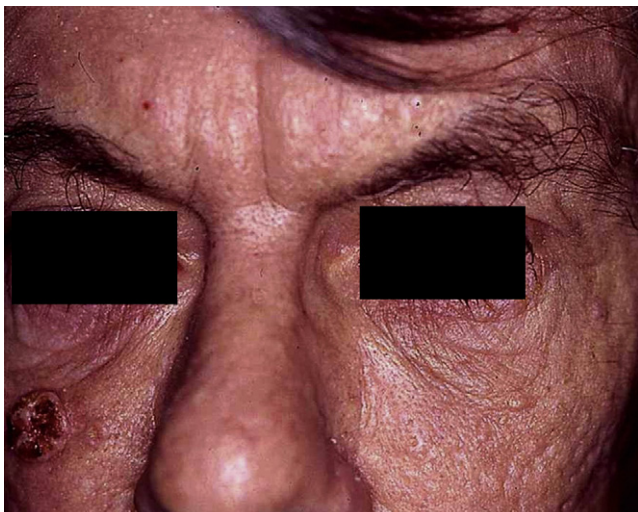


Figure 7. Carcinome sébacé oculaire dans un syndrome de Muir-Torre.

peut avoir une coloration jaune. On trouve les adénomes sébacés principalement au visage, surtout sur le nez et le front, mais ils peuvent aussi exister sur le cou ou le tronc (Fig. 5–7).

L'aspect clinique du sébacéome n'est pas remarquable. Les formes dermiques qui sont les plus caractéristiques n'ont pas de connexion avec l'épiderme et il n'y a pas d'hyperkératose en surface. On voit simplement une petite élévation circonscrite. Les localisations habituelles sont les zones riches en glandes sébacées.

Aspect histologique

L'adénome sébacé est généralement exophytique, symétrique, bien limité et bordé par un épiderme acanthosique (Fig. 8). Il est fait de gros lobules sébacés, contenant des cellules basophiles en périphérie, associées vers le centre à des sébocytes matures multivacuolaires, à noyau central. Dans la forme caractéristique, il y a une prédominance des sébocytes matures. La lésion est connectée à l'épiderme, les lobules sébacés semblant directement ouverts à la surface, qui est plus ou moins parakératosique

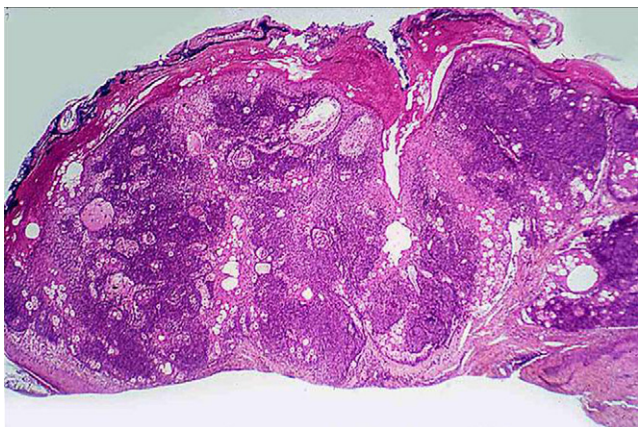


Figure 8. Vue générale typique d'un adénome sébacé (hématoxyline éosine).

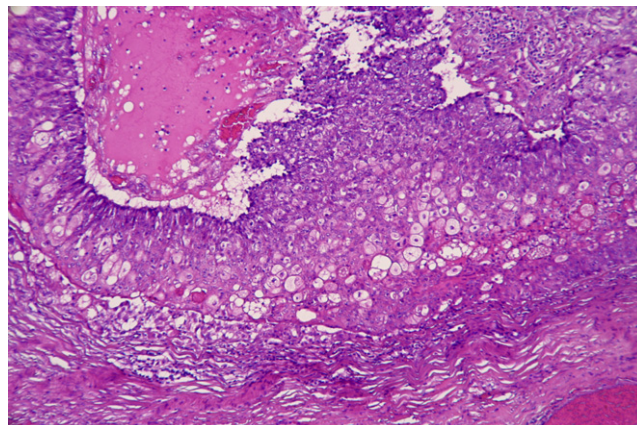


Figure 9. Sébacéome kystique, détail de la paroi (hématoxyline éosine).

et remplie de polynucléaires. Contrairement à la structure normale de la glande ou à l'hyperplasie sébacée, il n'y a pas ou très peu de structures ductales. Les carcinomes sébacés bien différenciés peuvent y ressembler histologiquement. Il y a dans ce cas beaucoup plus de cellules immatures, au sein d'une lésion non symétrique, qui peut envahir la profondeur du derme et a une activité mitotique notable.

Le sébacéome a plusieurs synonymes: épithélioma sébacé, sébomatricome, carcinome basocellulaire à différenciation sébacée, ou tumeur sébacée kystique. Il est composé de multiples éléments nodulaires dermiques connectés ou non à la surface et soulevant l'épiderme qui est parfois aminci. Il y a une prédominance de cellules immatures basophiles, ressemblant à celles du trichoblastome. On trouve répartis de façon un peu aléatoire au sein de ces lobules des sébocytes matures, en nombre variable. Ces éléments nodulaires peuvent contenir des structures kystiques ou ductales, reconnaissables à la cuticule éosinophile qui est celle du canal sébacé. On peut voir quelques mitoses, mais pas d'atypie nucléaire majeure, ni de nécrose comme dans les carcinomes. Il en existe de multiples variétés architecturales comme on le voit dans le trichoblastome (forme réticulée, cribiforme ou plus glandulaire). Les variantes kératosiques d'aspect un peu cratériforme ressemblent à un kérato-acanthome à différenciation sébacée.

L'aspect typique du sébacéome kystique [8,9] est celui d'une lésion ovale à grand axe vertical, non connectée à l'épiderme et située dans le derme moyen et profond (Fig. 9). Elle contient une cavité centrale bordée par un épithélium qui est celui du sébacéome, associant à des degrés variables sébocytes matures et immatures, les cellules matures étant plus au centre de la lésion.

Syndrome de Muir-Torre [7]

Pour poser le diagnostic, il faut au moins une tumeur sébacée (à l'exception des hyperplasies sébacées banales) et un ou plusieurs cancers viscéraux. Les lésions sébacées peuvent être des adénomes, des sébacéomes ou des carcinomes sébacés (Fig. 7). L'âge moyen au moment du diagnostic est assez élevé (plus de 50 ans) quand le syndrome n'est pas connu dans la famille. Cette affection prédispose aux

cancers digestifs, principalement le côlon mais aussi aux cancers urogénitaux. Il s'agit de tumeurs d'évolution lente et de bon pronostic à condition qu'elles soient repérées et excisées tôt.

Le diagnostic est fait sur les signes cutanés dans un tiers des cas, ce qui est considérable et met ainsi en lumière l'importance du diagnostic dermatologique.

Le syndrome de Muir et Torre comme le syndrome de Lynch font partie des cancers colorectaux héréditaires ne s'accompagnant pas de polypose familiale (ou HNPCC en anglais) [7]. Ces maladies sont liées à des mutations des gènes impliqués dans le *mismatch-repair*, principalement *MSH2*, *MLH1*, mais aussi *MSH6* et *PMS2*. On peut identifier les mutations dans les tumeurs sébacées en immunohistochimie [9,10]. Le diagnostic des HNPCC est posé quand il y a au moins trois sujets d'une même famille ayant un cancer colorectal, de l'endomètre, de l'ovaire, ou de l'estomac, en l'absence de polypose adénomateuse familiale. Il faut qu'il y ait au moins un cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans et que la maladie affecte deux générations successives.

On propose chez les sujets atteints des coloscopies annuelles dès l'âge de 20 ans, ainsi qu'une surveillance gynécologique par échographie transvaginale et aspiration endométriale à partir de l'âge de 30 ans, ici encore tous les ans. Le dosage du marqueur CA125 est aussi recommandé.

L'instabilité des microsatellites caractérisant les tumeurs sébacées du syndrome de Torre-Muir existe aussi dans de nombreux autres cas de tumeurs cutanées, y compris sporadiques [11].

Tumeurs périfolliculaires et syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Ce syndrome encore quasiment inconnu il y a dix ans est depuis quelques années sous les feux de l'actualité, depuis que l'anomalie génétique a été identifiée [12]. De nombreuses équipes de dermatologues, de généticiens et d'oncogénéticiens ont publié sur cette maladie [13].

Fibrofolliculome, fibrome périfolliculaire et trichodiscome

Ces tumeurs décrites séparément et individualisées font partie en réalité d'un même spectre de lésions bénignes, de petite taille, qui ont la particularité de combiner des anomalies folliculaires et des modifications périfolliculaires, c'est-à-dire du stroma situé autour d'un follicule anormal. Ces modifications sont parfois si mineures qu'elles peuvent passer inaperçues quand on ne les connaît pas.

Aspect clinique

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé se caractérise par la multiplicité des lésions [12,14], principalement faciales, mais pouvant survenir aussi au cou, au tronc ou même ailleurs sur le tégument (Fig. 10 et 11). Il s'agit de petites papules homogènes à surface lisse ou de lésions plus exophytiques



Figure 10. Multiples papules faciales : syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

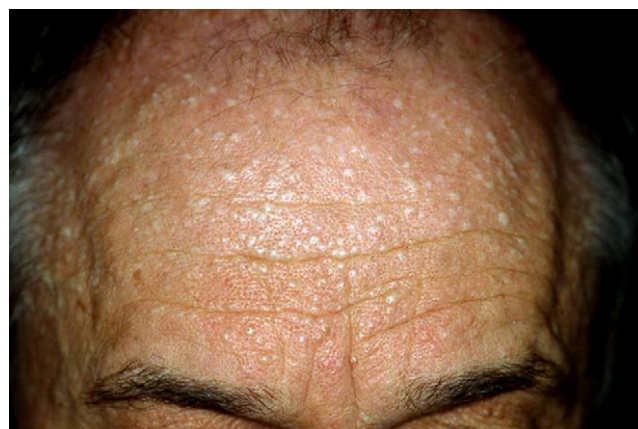


Figure 11. Multiples papules frontales : syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

parfois centrées par un comédon. Certaines ont un aspect d'ombilication centrale. La profusion des éléments attire l'attention du clinicien, de même que la localisation au visage. Malgré la banalité de la lésion élémentaire, leur nombre et le fait qu'elles soient multiples sur la face doit inciter à faire des biopsies. Certaines des tumeurs sont pédiculées et ont été qualifiées de *molluscum pendulum* [15]. Il s'agit en fait d'une variante clinique et histologique de ces tumeurs périfolliculaires.

Les lésions cutanées caractéristiques du syndrome se manifestent dès l'âge de 20 ans et elles augmentent en nombre au fur et à mesure de la vie. Seule une minorité de patients porteurs de la mutation n'ont pas de signes cutanés [12].

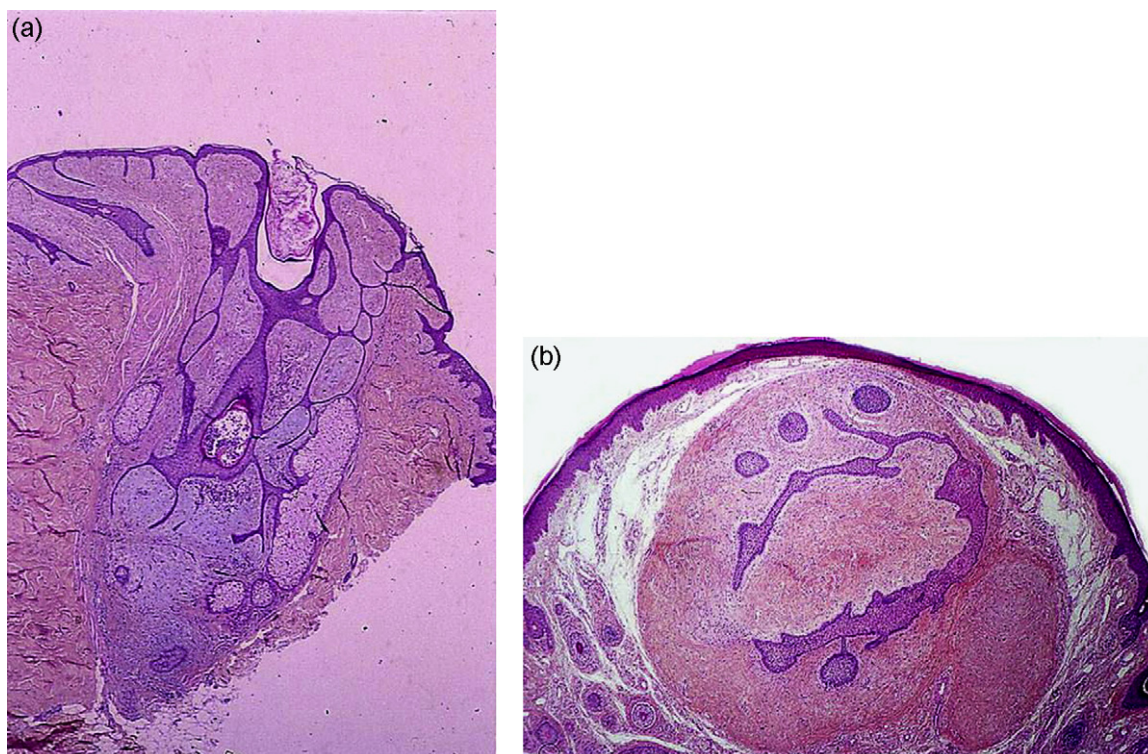


Figure 12. Fibrofolliculome, a : vue générale (hématoxyline éosine) ; b : noter la bonne limitation du stroma par rapport au derme (hématoxyline éosine).

Histologie

Le fibrofolliculome est une structure verticale qui rappelle —un follicule (Fig. 12a et b). On y voit de fins prolongements épithéliaux basophiles, formant parfois une ébauche de réseaux autour d'une structure qui peut encore ressembler à un infundibulum. Tout autour, on a un stroma riche en mucine et en cellules fibroblastiques qui sont des équivalents de cellules de la papille pileuse. Il existe parfois des artéfacts de rétraction entre le stroma et le derme normal en périphérie.

Dans le fibrome périfolliculaire, on trouve au centre un follicule plus ou moins rudimentaire entouré par une zone de stroma plus fibreux, toujours cellulaire et plus ou moins riche en mucine.

Le trichodisque forme une papule à l'arrière d'un poil, au sein de laquelle on voit une multiplication de petits vaisseaux et de structures nerveuses, au sein d'un stroma cellulaire et lui aussi riche en mucine.

Plusieurs études ont montré qu'en fait ces lésions coexistent chez un même patient, voire sur un même bloc quand on fait des coupes sériées [16,17]. Lorsqu'on débite ainsi un bloc de fibrofolliculome, il n'est pas rare de finir par trouver un aspect de trichodisque. La distinction de ces trois lésions n'a donc aucun intérêt en pratique si l'on identifie cette forme particulière de tumeur folliculaire qui est presque toujours associée au syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Cette maladie est liée à des mutations du gène de la folliculine, situé sur le chromosome 17q11 [12,13]. Cette protéine

est exprimée non seulement dans les follicules mais aussi dans la plèvre, ce qui explique le risque très élevé de pneumothorax spontané [18].

La seconde caractéristique est une augmentation nette du risque de carcinome rénal, de divers types : oncocytome, chromophile, papillaire et carcinome à cellules claires [12].

La maladie est à transmission autosomique dominante. Sur le plan pulmonaire, on trouve outre les pneumothorax spontanés, des kystes pulmonaires et des cas d'emphysème bulleux. Parmi les associations moins fréquentes, il existe dans ces familles des cancers thyroïdiens, des lipomes et angioliomes, des oncocytomes parotidiens et des tumeurs nerveuses. L'association avec des cancers colorectaux reste controversée.

Une fois identifiée la nature de la tumeur par le dermatologue et le dermatopathologiste, un examen clinique général est indispensable, ainsi qu'un interrogatoire pour retrouver des éléments de ce syndrome. Lorsqu'il est identifié, un examen familial doit être proposé et les patients doivent être orientés vers une consultation d'oncogénétique.

La prise en charge des lésions cutanées multiples, qui peuvent être très défigurantes, peut se faire par différents lasers qui peuvent donner d'excellents résultats [19].

Pilomatricomes, kystes épidermoïdes et syndrome de Gardner

Ce syndrome est sans doute moins familier aux dermatologues dans la mesure où la situation des pilomatricomes multiples ou des kystes «pilomatriciels» n'est pas aussi

fréquente que celle des deux syndromes précédents. Toutefois, il y a ici un diagnostic possible au simple coup d'œil microscopique, lorsqu'on découvre une structure kystique associant deux types de kératinisation épidermoïde et pilomatricielle.

Pilomatricomes et kystes pilomatriciels

Le pilomatricome isolé est une tumeur bien connue. Elle est banale et dans la grande majorité des cas tout à fait isolée. Cette situation ne pose pas de problème diagnostique, car la microscopie est si particulière que le diagnostic de pilomatricome est un des plus aisés de la dermatopathologie.

Plus rarement, on est confronté à la situation de pilomatricomes multiples, qui peuvent être familiaux, parfois autosomiques dominants. Cette situation de pilomatricomes multiples peut être isolée, sans autre atteinte extracutanée. Toutefois, il y a deux situations où les pilomatricomes doivent attirer l'attention, la myotonie de Steinert et le syndrome de Gardner. C'est dans cette dernière situation que les signes cutanés peuvent faire poser le diagnostic de cette maladie génétique prédisposant à un cancer colique.

Les signes cutanés sont des pilomatricomes multiples [20], parfois intraosseux [21], survenant dès l'enfance. Il y a toutefois principalement des kystes épidermoïdes multiples (Fig. 13) pouvant toucher l'ensemble du tégument et survenant tôt dans la vie. Ils sont parfois de grande taille et certains sont intraosseux, en particulier dans la mandibule.

La plupart de ces kystes n'ont pas d'aspect histologique remarquable. C'est lorsqu'on trouve un kyste épidermoïde rempli d'une kératine curieuse qu'on peut faire le diagnostic. L'œil est en général attiré par la présence de cellules fantômes au sein de la cavité kystique, ce qui est tout à fait inhabituel dans un kyste épidermoïde. Il faut chercher à repérer l'origine de ces cellules. On trouve dans les cas caractéristiques des zones de parois kystiques montrant une alternance brutale entre la kératinisation épidermoïde classique et une kératinisation de type pilomatriciel [22,23]. À



Figure 13. Multiples kystes épidermoïdes dans un syndrome de Gardner.

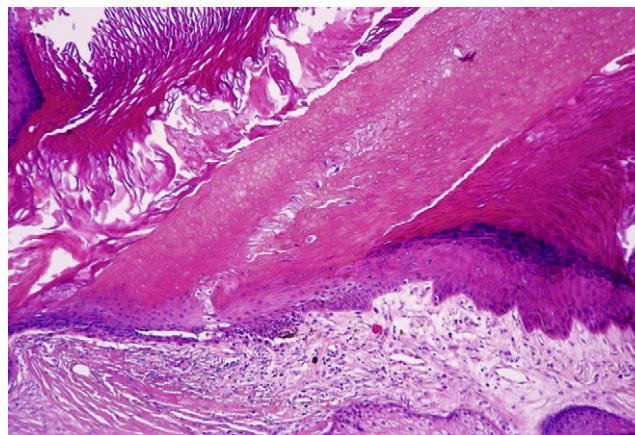


Figure 14. Double revêtement épidermoïde (à droite) et pilomatriciel (à gauche) au sein d'une structure kystique, très évocateur d'un syndrome de Gardner (hématoxyline éosine).

cet endroit, la paroi est faite de cellules basophiles, beaucoup plus foncées que celles de la paroi de part et d'autre, qui ont toutes les caractéristiques des cellules matricielles (Fig. 14). De façon caractéristique, on voit immédiatement au-dessus, en allant vers la lumière, une zone transitionnelle, puis l'apparition des cellules fantômes. Cette double kératinisation est hautement caractéristique du syndrome de Gardner.

Dans notre expérience, la visualisation d'un tel kyste en histopathologie cutanée a permis dans trois cas d'aboutir au diagnostic de syndrome de Gardner. Bien que cette situation ne soit pas fréquente, elle est absolument indispensable à connaître car elle permet parfois d'identifier cette prédisposition aux cancers coliques [24] chez des sujets n'ayant pas d'antécédents familiaux connus ou chez qui le syndrome n'a pas été diagnostiqué.

Syndrome de Gardner et polypose adénomateuse (APC)

Les premières descriptions par Gardner datent des années 1950, avec une triade caractéristique de polypose digestive, ostéomes et kystes épidermoïdes. Depuis, on sait que ce syndrome fait partie de la polypose adénomateuse familiale [25], correspondant à une mutation du gène APC (chromosome 5q21), qui est autosomique dominante. Depuis que les prédispositions génétiques au cancer colique ont été bien démembrées, le diagnostic de syndrome de Gardner est devenu obsolète. Il ne s'agit que d'une expression phénotypique de cette polypose adénomateuse [25]. L'existence de lésions cutanées sans polypes a été décrite [26].

La polypose adénomateuse familiale s'accompagne d'un risque de dégénérescence élevé de ces polypes coliques ; elle représente environ 1% des cancers coliques.

On conseille des coloscopies annuelles dès l'âge de 11 ans pour repérer des adénocarcinomes. Si les polypes sont trop nombreux pour l'excision, les colectomies partielles permettent parfois d'éliminer le risque tumoral. On prescrit aussi des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui pourraient diminuer la fréquence des cancers. Par ailleurs, il existe aussi des adénomes duodénaux et un risque de compression des organes vitaux abdominaux par des tumeurs. De ce

fait, il faut aussi une surveillance digestive haute par des gastroscopies régulières à partir de l'âge de 20 ans.

Conclusion

Ces quatre exemples illustrent l'extrême importance de la précision du diagnostic en dermatopathologie, tout particulièrement pour des tumeurs annexielles certes bénignes et sans conséquence par elles-mêmes, mais qui peuvent révéler au clinicien averti une maladie génétique prédisposant au cancer.

Références

- [1] Cribier B. Maladies associées aux tumeurs annexielles. Tumeurs folliculaires. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:270–9.
- [2] Cribier B. Maladies associées aux tumeurs annexielles. Tumeurs sébacées, tumeurs sudorales. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:455–62.
- [3] Lee DA, Grossman ME, Schneiderman P, Celebi JT. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet* 2005;42:811–9.
- [4] Fistarol SK, Anliker MD, Itin PH. Cowden disease or multiple hamartoma syndrome – cutaneous clue to internal malignancy. *Eur J Dermatol* 2002;12:411–21.
- [5] Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828–30.
- [6] Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004;41:323–6.
- [7] Panti G, Maurizio PdL. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol* 2005;6:980–7.
- [8] Abbott JJ, Hernandez-Rios P, Amirkhan RH, Hoang MP. Cystic Sebaceous Neoplasms in Muir-Torre Syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:614–7.
- [9] Rütten A, Burgdorf W, Hügel H, Kutzner H, Hosseiny-Malayeri HR, Friedl W, et al. Cystic sebaceous tumors as marker lesions for the Muir-Torre syndrome: a histopathologic and molecular genetic study. *Am J Dermatopathol* 1999;21:405–13.
- [10] Marazza G, Masouyé I, Taylor S, Prins C, Gaudin T, Saurat JH, French LE. An illustrative case of Muir-Torre Syndrome: contribution of immunohistochemical analysis in identifying indicator sebaceous lesions. *Arch Dermatol* 2006;142:1039–42.
- [11] Hussein MR, Wood GS. Microsatellite instability and its relevance to cutaneous tumorigenesis. *J Cutan Pathol* 2002;29:257–67.
- [12] Toro JR, Wei MH, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, Vocke C, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008;45:321–31.
- [13] Palmirotta R, Donati P, Savonarola A, Cota C, Ferroni P, Guadagni F. Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome: report of two novel germline mutations in the folliculin (FLCN) gene. *Eur J Dermatol* 2008;18:382–6.
- [14] Leter EM, Koopmans AK, Gille JJP, Van Os TA, Vitoz GG, David EF, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 2008;128:45–9.
- [15] De la Torre C, Ocampo C, Doval IG, Losada A, Cruces MJ. Acrochordons are not a component of the Birt-Hogg-Dubé syndrome: does this syndrome exist? Case reports and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1999;21:369–74.
- [16] Schulz T, Hartschuch W. Birt-Hogg-Dubé syndrome and Hornstein-Knickenberg syndrome are the same. Different sectioning technique as the cause of different histology. *J Cutan Pathol* 1999;26:55–61.
- [17] Collins GL, Somach S, Morgan MB. Histomorphologic and immunophenotypic analysis of fibrofolliculomas and trichodiscomas in Birt-Hogg-Dubé syndrome and sporadic disease. *J Cutan Pathol* 2002;29:529–33.
- [18] Butnor KJ, Guinee DG. Pleuropulmonary pathology of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:395–9.
- [19] Jacob CI, Dover JS. Birt-Hogg-Dubé syndrome: treatment of cutaneous manifestations with laser skin resurfacing. *Arch Dermatol* 2001;137:98–9.
- [20] Pujol RM, Casanova JM, Egado R, Pujol J, de Moragas JM. Multiple familial pilomatricomas: a cutaneous marker for Gardner syndrome? *Pediatr Dermatol* 1995;12:331–5.
- [21] Ishida T, Abe S, Miki Y, Imamura T. Intraosseous pilomatricoma: a possible rare skeletal manifestation of Gardner syndrome. *Skeletal Radiol* 2007;36:693–8.
- [22] Narisawa Y, Kohda H. Cutaneous cysts of Gardner's syndrome are similar to follicular stem cells. *J Cutan Pathol* 1995;22:115–21.
- [23] Urabe K, Xia J, Masuda T, Moroi Y, Furue M, Matsumoto T. Pilomatricoma-like changes in the epidermoid cysts of Gardner syndrome with an APC gene mutation. *J Dermatol* 2004;31:255–7.
- [24] Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Gene Dev* 2007;21:2525–38.
- [25] Bisgaard ML, Bülow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet* 2006;140:200–4.
- [26] Herrmann SM, Adler YD, Schmidt-Petersen K, Nicaud V, Morrison C, Paul M, Zouboulis CC. The concomitant occurrence of multiple epidermal cysts, osteomas and thyroid gland nodules is not diagnostic for Gardner syndrome in the absence of intestinal polyposis: a clinical and genetic report. *Br J Dermatol* 2003;149:877–83.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

À quoi bon classer les tumeurs annexielles cutanées ?

What is the point of classifying cutaneous adnexal tumors?

Les tumeurs annexielles constituent l'un des chapitres les plus difficiles de la dermatologie, pratiquement imperméable aux cliniciens sans expérience du microscope. Même au microscope, la nosographie est si riche que les pathologistes s'y perdent, d'autant que certaines tumeurs sont rares ou exceptionnelles et que d'innombrables variantes ont été et continuent à être décrites.

Vouloir classer précisément toutes ces tumeurs s'apparente-t-il à de la masturbation intellectuelle pour dermatopathologistes en manque de reconnaissance? Y a-t-il finalement une pertinence clinique à toute cette terminologie ésotérique? Comment se retrouver dans ce labyrinthe (Fig. 1)? C'est cette angoissante question que s'est légitimement posée le comité de rédaction des *Annales de dermatologie*. Puisque ceci semble tellement une affaire de spécialistes, ne vaut-il pas mieux considérer très simplement qu'il y a des tumeurs annexielles bénignes, d'un côté, n'intéressant pas le dermatologue féru de cancérologie et, de l'autre, de rares carcinomes annexiels dont le traitement est finalement toujours le même quelle qu'en soit la nature?

L'article de Skorow et al. publié dans ce numéro des *Annales de dermatologie* [1] montre qu'on peut approcher assez précisément la présentation clinique et le pronostic des porocarcinomes, qui ne sont finalement pas si rares, puisqu'un bon nombre de séries de cas ont été publiés. S'agissant de tumeurs dont le pronostic peut être mauvais, tout ce qui permettra d'en préciser l'évolution est utile au dermatologue.

La question du pronostic évolutif est primordiale quand il s'agit de classification des carcinomes annexiels. En effet, les pronostics sont finalement très différents au sein de ce groupe vaste et hétérogène: certains, comme le carcinome annexiel microkystique, ont une évolution purement locale, alors que d'autres, comme le porocarcinome, ont un réel potentiel métastatique.

Le terme de carcinome annexiel est d'ailleurs bien trop vague pour évaluer précisément un pronostic et espérer traiter un patient de manière adéquate. Que ferait un oncologue avec un compte rendu d'anatomopathologie mentionnant simplement en conclusion «carcinome du sein»? Rien. Il a besoin pour adapter sa prise en charge au minimum d'une classification tumorale, d'un grade histologique et de données concernant l'expression de certains marqueurs «théranostiques» (les récepteurs hormonaux et HER2 sont les archétypes de ces marqueurs guidant le traitement ciblé). Dans le domaine des carcinomes annexiels, des travaux récents ont montré l'expression par certains

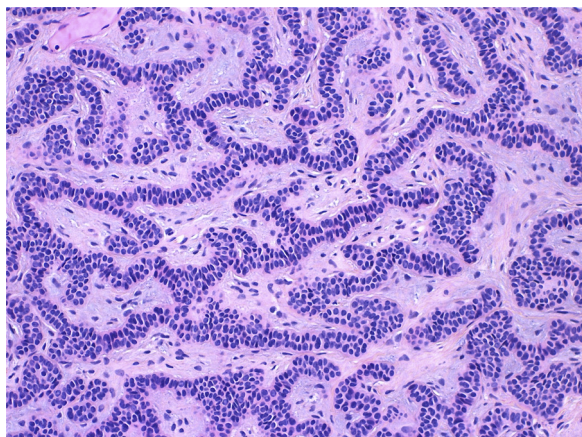


Figure 1. Beau labyrinthe du trichoblastome (coloration hématoxyline-éosine).

carcinomes sudoraux des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, ainsi que la présence de mutations de PI3KCA, représentant de possibles cibles thérapeutiques [2]. Il est probable que pour mieux traiter nos patients atteints de carcinome annexiel, nous ayons besoin dans un futur très proche non seulement d'une classification précise, mais aussi d'une évaluation du grade de malignité, et de données théranostiques orientées par la classification. Ces données permettront d'adapter la chirurgie, de proposer éventuellement la technique du ganglion sentinelle, une radiothérapie ou tout autre traitement adjuvant. Sans études cliniques basées sur une classification précise reproductible, cette amélioration des pratiques ne pourra avoir lieu.

La classification des carcinomes annexiels a également des implications au-delà du traitement de la tumeur elle-même. Un carcinome sébacé oculaire ou extra-oculaire par exemple doit être traité comme une tumeur à potentiel de récurrence locale et de métastases. Mais dans les deux cas, il ne s'agit pas d'un carcinome annexiel banal. Le fait de savoir qu'il s'agit d'une tumeur maligne sébacée est essentiel pour rechercher chez ce patient un syndrome de Torre et Muir [3]. Mieux encore, le diagnostic de ce syndrome peut souvent être fait grâce à des marqueurs immunohistochimiques réalisés sur le bloc du carcinome sébacé lui-même [4].

De la même façon, un certain nombre de tumeurs annexielles bénignes permettent de suspecter ou même d'affirmer l'existence de maladies génétiques prédisposant à des cancers [5]. C'est la principale raison qui fait que la classification et la dénomination exacte de ces tumeurs bénignes sont essentielles. C'est le cas pour le trichilemmome dans la maladie de Cowden [6], pour le fibrofolliculome dans le syndrome de Birt-Hogg et Dubé [7], et pour les kystes épidermoïdes avec zones pilomatricielles dans le syndrome de Gardner [8]. Dans le cas du trichilemmome, on peut aussi chercher sur cette tumeur cutanée bénigne elle-même la perte d'expression de PTEN en immunohistochimie, pouvant faire suspecter une maladie de Cowden [9]. Encore faut-il avoir pu faire le diagnostic de trichilemmome.

Ces syndromes se présentent souvent avec des tumeurs faciales multiples apparaissant parfois précocement dans la vie. Il est essentiel de donner un nom à de telles tumeurs

car les trichoblastomes (ou trichoépithéliomes) multiples par exemple, les syringomes ou certains trichodiscomes n'entrent pas dans des syndromes avec cancers viscéraux, ce qui permet de rassurer le patient sur la nature de la maladie. Par ailleurs, dans cette situation de tumeurs faciales multiples entraînant un préjudice esthétique important, il serait très imprudent de traiter par laser ou par destruction aveugle, sans en avoir fait le diagnostic au préalable. Donner un nom est donc l'étape cruciale de la prise en charge.

D'ailleurs, la grande partie de l'activité du dermatologue ne consiste-t-elle pas à donner un nom à des maladies complexes parfois rares, que peu de non-dermatologues connaissent? Personne ne se pose évidemment la question du bien-fondé de cette attitude. Pourquoi alors n'en serait-il pas de même en dermatopathologie? Le même raisonnement doit donc être appliqué au diagnostic histopathologique, même s'il échappe parfois complètement au clinicien. Il n'y a pas plus de raison de publier des formes cliniques rares de maladies rares, que de classer de façon très détaillée des tumeurs annexielles certes rares, mais dont les aspects morphologiques peuvent être très déroutants.

Le diagnostic exact, la dénomination, l'étiquetage sont en eux-mêmes importants pour le patient. Mettre un nom sur une maladie et les explications qui en découlent sont une étape fondamentale du raisonnement médical et de la relation médecin-malade, surtout au temps où l'information médicale est très largement accessible. La situation où le malade fait lui-même son diagnostic alors que le médecin ne l'avait pas évoqué ou l'ignorait, est toujours un peu embarrassante, et ceci est vrai aussi pour les tumeurs annexielles. . .

La complexité de la classification et ses difficultés ne sont en rien un argument pour penser que la nosographie est inutile ou sans objet. C'est justement parce que les classifications sont difficiles et que les termes se ressemblent qu'il faut impérativement utiliser les bons mots, afin de pouvoir orienter au mieux la conduite à tenir, notamment le dépistage des maladies génétiques.

La grande difficulté de ces tumeurs est leur incroyable variété. Les annexes étant complexes, surtout le follicule qui est d'une sophistication extrême, les tumeurs qui en dérivent sont nombreuses et ont d'extraordinaires variations au sein d'un même groupe. Mais il n'est pas impossible de s'y retrouver, pour peu qu'on s'y intéresse, et qu'on se forme à ces lésions. Il existe des ouvrages de référence en français comme en anglais qui permettent de préciser le diagnostic de la plupart des tumeurs les plus courantes. Ceci dit, il existe de nombreuses formes très difficiles à classer même par des experts reconnus, principalement pour les carcinomes annexiels. C'est ici que des ouvrages consacrés aux tumeurs annexielles peuvent être utiles. Mais aucun ouvrage ne peut lister la totalité des images qu'on peut observer dans ces tumeurs, ce qui est une réjouissante source d'étonnement pour ceux qui aiment la microscopie.

In fine, oui il est important de connaître les classifications des tumeurs annexielles, de les identifier, et d'en décrire éventuellement des variants. Le but n'est pas simplement de faire plaisir aux dermatopathologistes et d'effrayer le clinicien, mais au contraire de rationaliser le diagnostic, pour aboutir à une prise en charge la plus adaptée possible.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Skorow F, Poulhalon N, Balme B, Touzet S, Thomas L. Étude clinique et histopronostique de 50 cas de porocarcinomes eccrines. *Ann Dermatol Venereol* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2013.10.047> [ce numéro].
- [2] Le LP, Dias-Santagata D, Pawlak AC, Cospér AK, Nguyen AT, Selim MA, et al. Apocrine-ecrine carcinoma: molecular and immunohistochemical analyses. *PLoS One* 2012;7:e47290.
- [3] Shalin SC, Lyle S, Calonje E, Lazar AJ. Sebaceous neoplasia and the Muir-Torre syndrome: important connections with clinical implications. *Histopathology* 2010;56:133–47.
- [4] Fernandez-Flores A. Considerations on the performance of immunohistochemistry for mismatch repair gene proteins in cases of sebaceous neoplasms and keratoacanthoma with reference to Muir-Torre syndrome. *Am J Dermatopathol* 2012;34:416–22.
- [5] Cribier B. Quand le diagnostic d'une tumeur annexielle peut sauver la vie du patient. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:125–32.
- [6] Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden Syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1607–16.
- [7] Collins GL, Somach S, Morgan MB. Histomorphologic and immunophenotypic analysis of fibrofolliculomas and trichodiscomas in Birt-Hogg-Dube syndrome and sporadic disease. *J Cutan Pathol* 2002;29:529–33.
- [8] Urabe K, Xia J, Masuda T, Moroi Y, Furue M, Matsumoto T. Pilomatricoma-like changes in the epidermoid cysts of Gardner syndrome with an APC gene mutation. *J Dermatol* 2004;31:255–7.
- [9] Al-Zaid T, Ditelberg JS, Prieto VG, Lev D, Luthra R, Davies MA, et al. Trichilemmomas show loss of PTEN in Cowden syndrome but only rarely in sporadic tumors. *J Cutan Pathol* 2012;39:493–9.

B. Cribier*

Clinique dermatologique, faculté de médecine, université de Strasbourg, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

M. Battistella

Service d'anatomie pathologique, hôpital Saint-Louis, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Paris 7, Inserm UMR.S 1165, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris 10, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

bernard.cribier@chru-strasbourg.fr (B. Cribier)

Disponible sur Internet le 14 mars 2014



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



FICHE THÉMATIQUE / DERMATOPATHOLOGIE

Syringomes

Syringomas

B. Cribier

*Clinique dermatologique, faculté de médecine, hôpitaux universitaires de Strasbourg,
BP 426, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France*



Les syringomes sont des tumeurs bénignes cutanées peu fréquentes mais caractéristiques sur le plan histopathologique. Il existe néanmoins des variantes morphologiques et des pièges à connaître.

Les syringomes sont d'authentiques tumeurs, développées à partir de la portion la plus profonde du canal excréteur eccrine et caractérisées par une exagération de la partie hélicoïdale du canal [1].

Clinique

Les syringomes sont de petites tumeurs occasionnellement isolées, mais plus souvent multiples, localisées typiquement sous les paupières inférieures ou au sein même de la paupière (Fig. 1), ou sur le tronc (Fig. 2). Ils peuvent parfois être éruptifs [2] et apparaître au nombre de plusieurs dizaines dans un laps de temps assez court. Il existe des localisations moins classiques, notamment la vulve et les membres. Leur taille est de quelques millimètres (Fig. 1). Leur couleur va du blanc au brun (Fig. 2) et cet aspect pigmenté est méconnu. Lors des efforts physiques il peut se produire une réaction inflammatoire et les patients peuvent ressentir un prurit. Plus rarement, les syringomes sont responsables de prurit

Adresse e-mail : Bernard.cribier@chru-strasbourg.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2016.02.022>

0151-9638/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



Figure 1. Syringomes de la paupière inférieure.



Figure 2. Syringomes multiples du tronc.

vulvaire. Ils sont plus fréquents au cours de la trisomie 21 [3].

Histopathologie

Le syringome est en général de petite taille et bien limité et occupe le derme superficiel et moyen (Fig. 3 et 4). Il est constitué d'une multitude de structures luminales et de travées cellulaires. La connexion d'une travée et d'une lumière donne l'image classique en têtard ou en raquette de tennis. Ces lumières sont bordées d'une ou plusieurs couches de cellules parfois aplaties, au cytoplasme assez clair et éosinophile (Fig. 5); d'occasionnelles mitoses peuvent être observées. En général, plus les lumières sont de grande taille, plus les cellules luminales semblent aplaties.

La lumière peut être optiquement vide ou contenir un matériel acellulaire légèrement basophile correspondant à la sécrétion sudorale (Fig. 6). Les travées sont plus

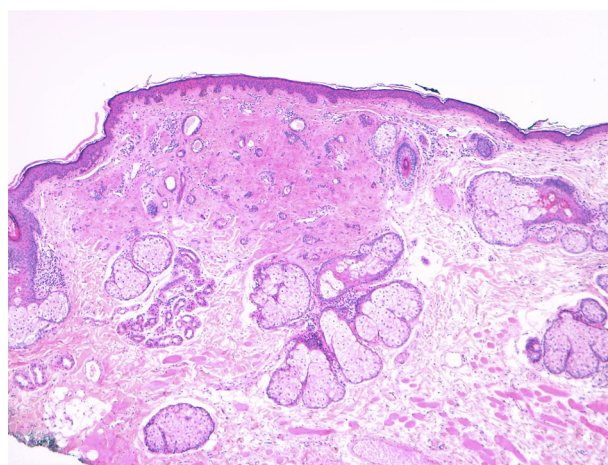


Figure 3. Petit syringome, vue générale (hématoxyline-éosine, HE).

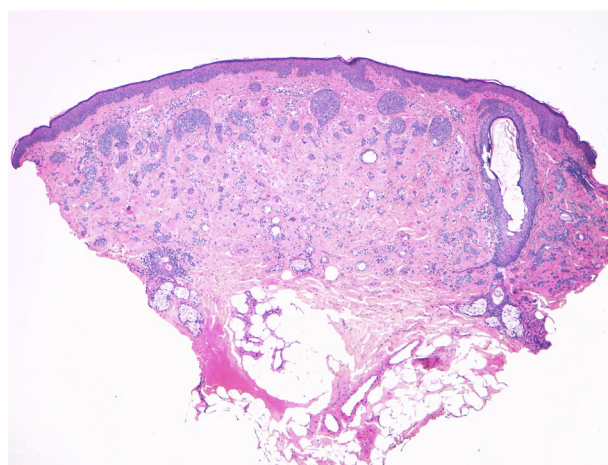


Figure 4. Syringome étendu (HE).

nombreuses que les tubes et sont faites de cellules basophiles. Elles ne sont pas entourées de fentes de rétraction. Il peut en outre exister de petits kystes épidermoïdes contenant quelques lamelles de kératine éosinophile (Fig. 7); ils sont présents surtout à la partie supérieure de la lésion. Le

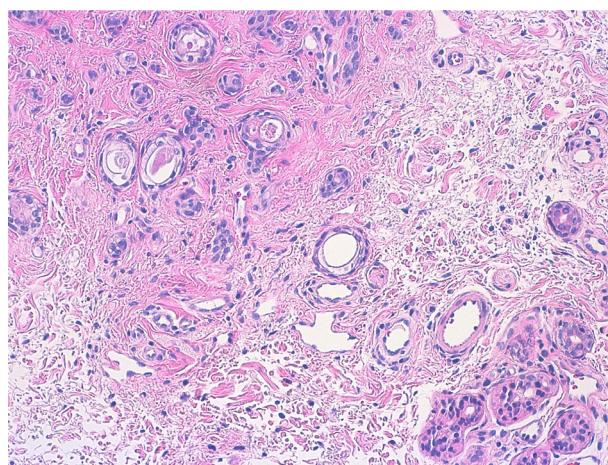


Figure 5. Multiples sections de canaux excréteurs et petites travées (HE).

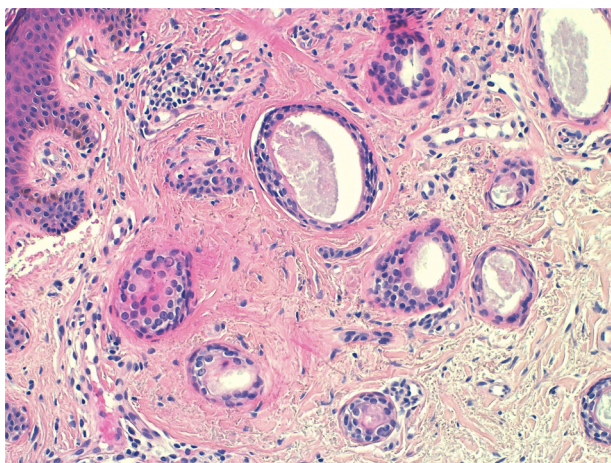


Figure 6. Canaux excréteurs contenant une substance légèrement basophile (HE).

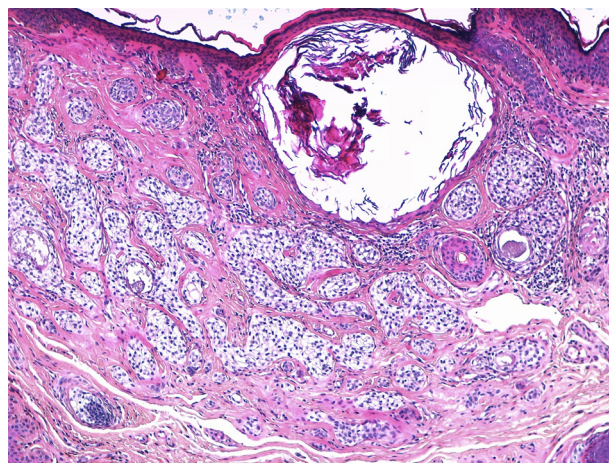


Figure 9. Syringome à cellules claires (HE).

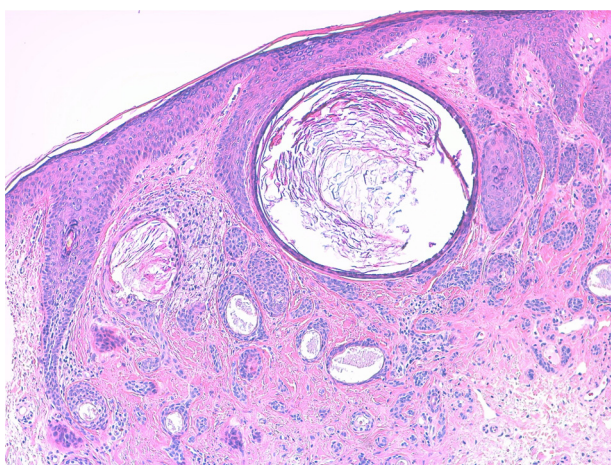


Figure 7. Présence de kystes épidermoïdes à la partie haute d'un syringome (HE).

stroma est souvent constitué de collagène densifié et peut occasionnellement être scléreux (Fig. 8).

Les immunomarquages ne sont pas d'une grande utilité. Les syringomes expriment les récepteurs à la progestérone,

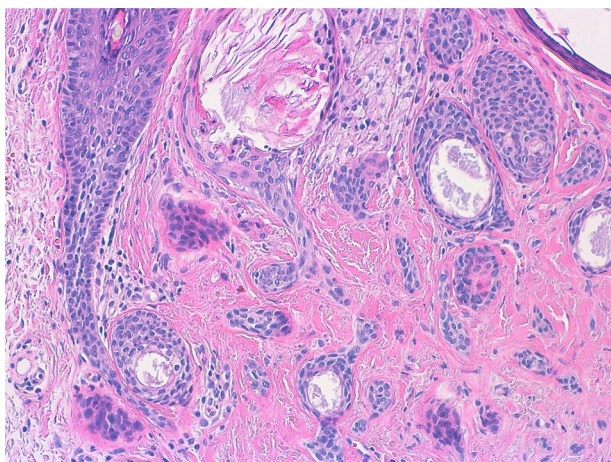


Figure 8. Stroma dense éosinophile (HE).

ce qui pourrait expliquer la survenue de formes éruptives pendant la grossesse. Ils expriment la kératine 77 de façon spécifique mais pas les kératines 8 et 18 qu'on trouve dans la portion sécrétrice de la glande [1].

On décrit des variantes des syringomes :

- dans les formes multiples, les lésions deviennent coalescentes et on a l'impression d'une continuité horizontale des éléments sudoraux (Fig. 4), sans intervalle entre les papules successives emportées lors de l'exérèse ;
- la forme à cellules claires comprend des tubes plus ronds dont la lumière n'est pas toujours bien visible car les cellules sont plus globuleuses que dans la forme classique (Fig. 9). Les tubes sont bordés par une ou plusieurs couches de ces cellules claires. On dit souvent que les formes à cellules claires peuvent être associées au diabète [4], sans qu'il y ait véritablement de séries pour confirmer ce fait. Les glandes sudorales claires sont physiologiques ;
- la forme en plaque est plus étendue horizontalement et peut atteindre quelques centimètres cliniquement. Ces lésions inhabituelles peuvent s'étendre (forme en plaque extensive).

Diagnostic différentiel

Le syringome dit être différencié principalement du carcinome annéxiel microkystique qui comprend des éléments kystiques épidermoïdes en surface et des éléments sudoraux vers la profondeur [5]. La tumeur est alors plus grande et surtout beaucoup plus invasive en profondeur, avec des travées ou des tubes dépassant la jonction dermo-hypodermique ou pénétrant dans les septums, associés à des images de perméation péri-nerveuse. Le stroma est encore plus dense et sclérosant (on parle de « carcinomes eccrines sclérosants ») [5]. Mais il n'est pas impossible de confondre ce carcinome avec un syringome quand on ne dispose que d'une biopsie superficielle. Il faut donc toujours être prudent quand on n'a qu'une petite biopsie pour une lésion en plaque. Pour distinguer le syringome en plaque du carcinome microkystique, il faut disposer de la pièce d'exérèse.

La présence de kystes épidermoïdes plus nombreux qu'habituellement peut faire poser à tort le diagnostic de trichoépithéliome (trichoblastome). La présence des tubes

sudoraux est donc cruciale. Par ailleurs les tableaux des trichoépithéliomes multiples (syndrome de Brooke-Spiegler) et des syringomes faciaux multiples sont bien différents par la localisation aux plis nasogéniens, l'évolution progressive au cours de la vie et l'aspect clinique plus translucide et une taille plus grande des lésions dans les trichoépithéliomes.

Des «pseudo-syringomes» sont observés dans les alopecies cicatricelles, sans doute en raison de la fibrose dermique qui empêche la fonction normale du canal excréteur. De telles images de canaux sudoraux dilatés et un peu plus nombreux qu'à l'ordinaire peuvent aussi se voir au voisinage de certaines tumeurs malignes, sans doute pour les mêmes raisons.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Langbein L, Cribier B, Schirmacher P, Praetzel-Wunder S, Peltre B, Schweizer J. New concepts on the histogenesis of eccrine neoplasia from keratin expression in the normal eccrine gland, syringoma and poroma. *Br J Dermatol* 2008;159:633–45.
- [2] Lau J, Haber RM. Familial eruptive syringomas: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2013;17:84–8.
- [3] Cribier B. Maladies associées aux tumeurs annexielles. II tumeurs sébacées, tumeurs sudorales. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:455–62.
- [4] Yoshimi N, Kurokawa I, Kakuno A, Tsubura A, Yamanishi K. Case of generalized eruptive clear cell syringoma with diabetes mellitus. *J Dermatol* 2012;39:744–5.
- [5] Frouin E, Vignon-Pennamen MD, Balme B, Cavelier-Balloy B, Zimmermann U, Ortonne N, et al. Anatomoclinical study of 30 cases of sclerosing sweat duct carcinomas (microcystic adnexal carcinoma, syringomatous carcinoma and squamoid eccrine ductal carcinoma). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1978–94.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Syringoma: A clinicopathological study of 244 cases



Syringomes : étude anatomoclinique de 244 cas

L. Ciarloni^a, E. Frouin^{b,*}, F. Bodin^c, B. Cribier^a

^a Clinique dermatologique, faculté de médecine, université de Strasbourg, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

^b Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Jean-Bernard, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France

^c Service de chirurgie plastique, faculté de médecine, université de Strasbourg, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'hôpital, 67091 Strasbourg, France

Received 27 March 2015; accepted 23 June 2015

Available online 21 April 2016

KEYWORDS

Syringoma;
Adnexal tumour;
Clear cells;
Vulvar pruritus

Summary

Background. – Syringomas are benign tumours of the sweat glands, the most familiar clinical presentation of which is the presence of multiple lesions on the eyelids. The aim of our study was to determine the clinical and histological characteristics of a large series of patients and to examine anatomoclinical correlations.

Patients and methods. – This was a retrospective study conducted in all of the cases of syringoma analysed at the cutaneous histopathology laboratory in Strasbourg between 1970 and 2008. The clinical elements, patient history and diagnostic data were collated. All slides were re-read in order to determine the microscopic characteristics of the lesions.

Results. – Two hundred and forty-four lesions were included. The sex ratio was 0.27 and the mean age was 42 years (8 to 85 years). Multiple syringomas were noted in 76% of cases, of which 29.2% were eruptive, and one case occurred in a setting of metastatic melanoma. The sites of predilection were the face (56.7%, of which 36.3% on the eyelids), the chest (18.1%) and the neck (17.5%) for the multiple forms. The lesions were in the form of papules (67%), either brown (34.2%) or flesh-coloured (19.8%). Pruritus was reported in 14 cases, including 4 at vulvar sites (out of a total of 8). A diagnosis of syringoma was made by the clinician in only 30.2% of the multiple forms, with mastocytosis being proposed in 7.1% of cases. The clear-cell forms (18 cases) presented no special clinical features.

* Corresponding author.

E-mail address: eric.frouin@chu-poitiers.fr (E. Frouin).

Conclusion. – Syringomas are frequently multiple and are seen mainly in women. They are found predominantly on the face and trunk, and lesions are generally brown and pruritic, a little-known feature that accounts for the degree of diagnostic confusion with mastocytosis. The vulvar forms, which are often pruritic, are poorly known. The eruptive forms may include a hormonal component.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Syringome ;
Tumeur annexielle ;
Cellules claires ;
Prurit vulvaire

Résumé

Introduction. – Les syringomes sont des tumeurs eccrines bénignes, dont l'aspect clinique le mieux connu est celui de lésions multiples des paupières. Le but de cette étude était de déterminer les caractéristiques cliniques et histologiques d'une grande série de cas et d'en étudier la corrélation anatomo-clinique.

Matériel et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur tous les cas de syringome analysés au laboratoire d'histopathologie cutanée de Strasbourg entre 1970 et 2008. Les éléments cliniques, anamnestiques et les diagnostics évoqués ont été recueillis. Toutes les lames ont été relues pour déterminer les caractéristiques microscopiques des lésions.

Résultats. – Deux cent quarante-quatre lésions ont été incluses. Le sex-ratio était de 0,27 et l'âge moyen de 42 ans (8 à 85 ans). Les syringomes étaient multiples dans 76% des cas, dont 29,2% étaient éruptifs, avec un cas survenu au cours d'un mélanome métastatique. Les localisations préférentielles étaient le visage (56,7%, dont 36,3% aux paupières), le thorax (18,1%) et le cou (17,5%) pour les formes multiples. Il s'agissait de papules (67%), de couleur brune (34,2%) ou chair (19,8%). Un prurit était signalé dans 14 cas, dont 4 cas de localisation vulvaire (sur 8 au total). Le diagnostic de syringome était évoqué par le clinicien dans 30,2% des formes multiples seulement, une mastocytose étant proposée dans 7,1% des cas. Les formes à cellules claires (18 cas) n'avaient pas de particularité clinique.

Conclusion. – Les syringomes sont le plus souvent multiples et prédominent chez la femme. Leurs localisations électives sont le visage et le tronc et les lésions sont souvent brunes et prurigineuses, notion mal connue, expliquant la confusion avec une mastocytose. Les formes vulvaires, souvent prurigineuses, sont méconnues. Les formes éruptives pourraient avoir des déterminants hormonaux.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Eccrine sweat glands occur only in mammals and play a key role in temperature regulation. Their structure comprises a deep secretory unit, the secretory coil, and an excretory duct that leads via a complex tubal configuration to the skin surface [1]. Syringomas are benign eccrine tumours which, although quite common, are not often seen in clinical practice; microscopic diagnosis of these tumours is straightforward. They may be associated with several different syndromes [2].

The term "syringoma" comes from the Greek word *syrinx*, meaning tube. In the 19th century, syringomas were thought to be glandular, but immunohistochemistry and electronic microscopy have subsequently provided evidence of their eccrine origin, and this view is now widely accepted [3,4]. Contrary to what was long held, syringomas do not derive from the intraepidermal section of the sweat duct but from the deep dermal region of the same duct located at the junction with the secretory coil of the gland [3]. The proliferation of cells in the lumen of the duct results in the development of spiral structures in which sweat can no longer move freely or exit through the skin surface.

Clinically, they comprise small papules that are commonly found on the lower eyelids or the trunk. They may occur in episodes, and are referred to as the eruptive form [5–7], or they may occur in isolation [8]. They are reputedly common in trisomy patients [9,10]. The key reasons for consulting are aesthetic considerations or pruritus [11]. In most cases, diagnosis requires histological confirmation and biopsy samples reveal small dilated duct formations edged by a double row of cuboid or flattened cells. A clear cell variant exists and appears to be more common in diabetic patients [2].

There have been numerous publications in the literature of isolated cases, certain of which are particular in terms of their clinical presentation. At best, studies exist involving only small series of cases, with possible overestimation of certain forms. The purpose of our study was to present the clinical and histological characteristics of syringomas based on a very large series of cases in order to facilitate their identification, particularly in supposedly rare forms or forms having an atypical clinical presentation.

Patients and methods

This is a retrospective study concerning all of the samples submitted to the skin histology laboratory of the dermatology clinic at the university hospitals of Strasbourg between 1970 and 2008. Based on histological diagnosis of syringoma, the available clinical files and clinical data submitted alongside the samples at the time of the skin biopsies were analysed. The clinical data comprised: age at the time of examination, gender, clinical description of the lesions (semiology, site, whether single or multiple, associated functional symptoms), duration, any history, presence of any special clinical form (eruptive), and details of the clinical diagnosis made by the practitioner concerned. Histological diagnosis was confirmed in all cases by two readers (E.F., B.C.).

The histological criteria examined were the appearance of the epidermis, pigmentation, the structural glandular elements, the existence of clear cells and the stroma.

Results

For this 39-year period, we identified 254 samples corresponding to syringomas. For three of these samples, clinical data were absent or inconsistent and these cases were thus excluded. Seven patients underwent two biopsies for the same lesion and they were consequently counted only once. The total number of patients is thus 244. The number of cases per year ranged from 1 to 15: syringomas account for a mean 0.1% of samples each year (range: 0.02% to 0.25%, depending on the year).

Clinical data

Of the 244 patients, 67 were male and 177 were female, i.e. 72.5% were female (sex ratio: 0.27). The age of patients at the time of sampling was recorded in 237 cases: the mean age at diagnosis was 42 years (8 to 85 years) and the median age was 40 years. **Fig. 1** shows age distribution by decade of life.

Duration from onset to consultation was known in 157 cases, with precise figures in 104 cases and approximate

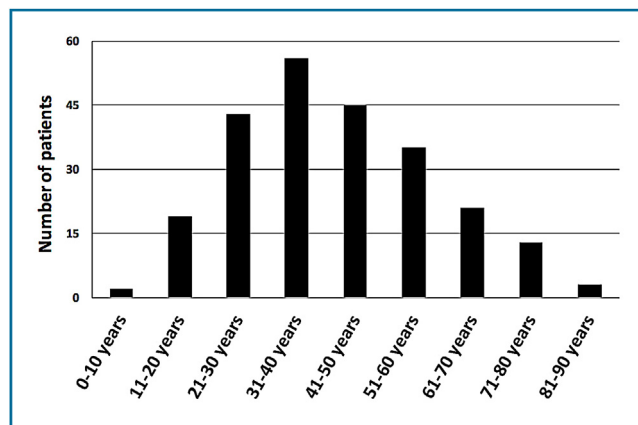


Figure 1. Distribution of syringomas by age at diagnosis (by decade of life).



Figure 2. Multiple syringomas on the eyelids of a man.

figures in the remaining cases ('recent, several days, several weeks, several months or years, since puberty', etc.). Precise regular figures of duration ranged from 15 days to 50 years (mean: 6 years). The mean age at the start of symptoms was 35 years (5 to 74 years), with a median age of 34 years.

The number of lesions present was indicated in 225 cases. Lesions were multiple in 171 cases (76%) and isolated in 4 cases (24%). Distribution by site (one or more anatomical regions) was established for 225 patients (**Table 1**). In the multiple forms, the following sites were affected: face (56.7%), with a predilection for the eyelids (36.3%) (**Figs. 2 and 3**), anterior region of the chest (18.1%) (**Fig. 4**), neck (17.5%), limbs (18.1%), mainly the upper limbs (11.7%), abdomen (13%) and finally, pelvic region (4.1%), including the labia majora (2.3%). Among the multiple syringomas, 50 were classed as 'eruptive', i.e. 29.2% of the multiple forms. In one case, the syringomas occurred after treatment with deticine for metastatic melanoma in a 76-year-old man who had already had skin metastases (**Fig. 5**); several biopsies showed some tens of new brownish lesions on his trunk to be syringomas.

The solitary forms were found chiefly on the face (85.2%), especially the eyelids (44.4%) and nose (13%), the upper

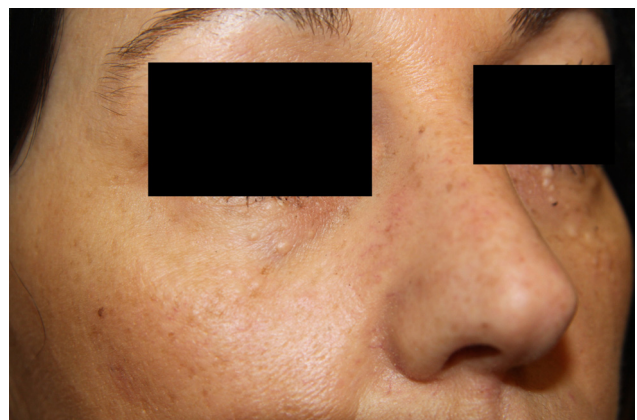


Figure 3. Multiple syringomas on both eyelids of a woman.

Table 1 Distribution of multiple syringomas and of solitary syringomas by site (the percentages are based on the number of patients with syringomas at each site).

Site	Multiple syringomas	Percentage	Solitary syringomas	Percentage
Scalp	1	0.6		
Face				
Eyelids (fixed, free, canthus)	62	36.3	24	44.4
Forehead	10	5.8	3	5.5
Cheeks	7	4.1	5	9.2
Nose	2	1.2	7	13
Chin	2	1.2	2	3.7
Lips	1	0.6	2	3.7
Other (perioral, mediofacial, retro-auricular, temples)	7	4.1	2	3.7
Face, no other details given	6	3.5	1	1.9
Total	97	56.7	46	85.2
Neck	30	17.5		
Chest				
Front	31	18.1		
Back	5	2.9		
Armpits	9	5.3		
Chest, no other details given	20	11.7	2	3.7
Total	65	38.0	2	3.7
Limbs				
Upper	20	11.7	4	7.4
Lower	10	5.8		
Limbs, no other details given	4	2.3		
Total	34	19.9	4	7.4
Abdomen				
Sides	3	1.8		
Groin	3	1.8		
Abdomen, no other details given	16	9.4		
Total	22	12.9		
Pelvic region				
Suprapubic region	2	1.2		
Vulva (labia majora)	4	2.3	2	3.7
Perianal	1	0.6		
Total	7	4.1	2	3.7

limbs (7.4%), chest (3.7%) and on the labia majora in women (3.7%).

One patient had a familial history of syringoma. There was no known history of trisomy 21 among our patients.

The lesions were described as pruritic in 14 of 244 cases (5.7%) and they were described as painful in one case. All instances of pruritic syringoma involved multiple forms and four cases involved vulvar lesions (i.e. half of the cases of vulvar syringoma).

A detailed account of the clinical presentations was given for 191 cases. The lesions were mainly papular (68.6%), or more rarely nodular (6.3%), cystic (5.8%), or tumoral (5.2%), or involved milia (1.6%). Some had undergone secondary modifications such as keratosis (2.1%), scabs (1.6%), squames (1%) or depression of the central area (1 case). Alopecia was

seen in only one case in a female patient presenting multiple syringomas on her scalp only. Lesions were either arranged in rings (1%) or else they were linear (3.1%). The size of the lesions was indicated in only 11 cases and ranged from 1 to 8 mm. The colour was indicated for 111 patients: brown (27%), buff (7.2%) (Figs. 4 and 5), flesh-coloured (19.8%) (Figs. 2 and 3), yellow (18%), white (10.8%), amber (8.1%), red (8.1%) (Fig. 5) or black (1 case).

The proposed clinical diagnosis differed according to the number of lesions. Diagnosis for the multiple forms consisted of syringoma (30.2%), mastocytosis (7.1%), xanthoma, warts or lichen planus (4.9% each) and xanthelasma (4.4%). For the solitary forms, the suggested diagnosis consisted of basal cell carcinoma (37%), syringoma (20.4%), xanthelasma (7.4%) and naevus (5.6%).



Figure 4. Mildly pigmented multiple syringomas on the trunk of a woman.



Figure 5. Eruptive syringomas on the trunk of a man treated with detecene for metastatic melanoma.

Histological examination

All of the syringomas were located in the reticular dermis. Acanthotic skin was noted in 72% of cases, with basal layer pigmentation in 67.8% of cases. The lesions were readily recognisable in all cases because of the numerous

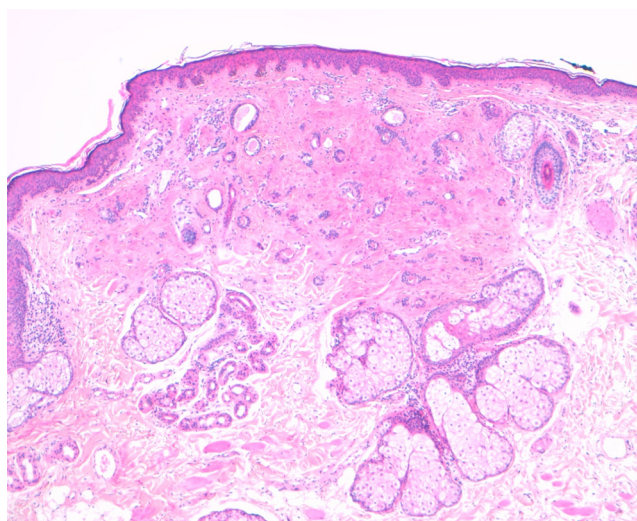


Figure 6. Histological appearance of a syringoma, showing well-delineated small-sized glandular proliferation in the dermis (HE, $\times 25$).

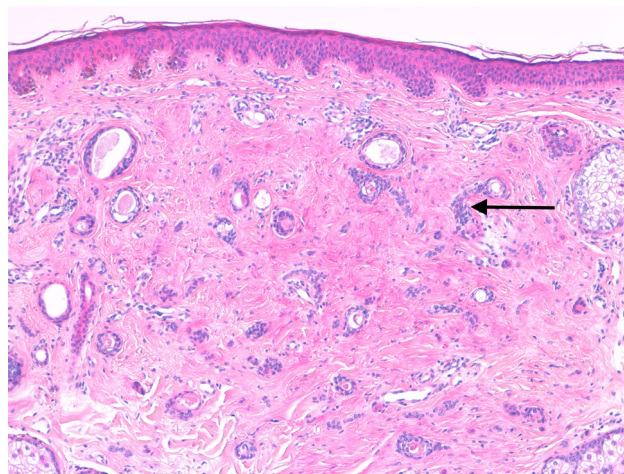


Figure 7. The lesion comprises basophiles arranged in small strings, with a ductal structure in the middle containing eosinophilic matter, presenting a characteristic "tadpole" aspect (arrow) (HE, $\times 100$).

small duct-like structures in the skin (Fig. 6). The classic "tadpole" (with a duct structure appearing to be extended by a span of epithelial cells) was seen in 38.4% of cases (Fig. 7). Furthermore, small rounded cavities were noted containing streaks of keratin in 8.5% of cases. Clear-cell syringomas accounted for 8.5% of all the cases (Fig. 8). These were defined by the presence of over 75% of clear cells. The stroma was fibrous in the vast majority of cases (98.6%) and inflammation was evident in 11.8% of cases.

Lesion size was below 4 mm in 72.2% of cases, enabling complete excision using a 4-mm trepan.

The specific case of clear-cell syringomas

In these 18 cases, the mean age was 42.6 years (14 to 84 years) and 72.2% of patients were affected. Multiple forms were seen in 15 cases (83.3%), with 6 eruptive forms, and 3 cases of solitary forms. The lesions were located primarily on

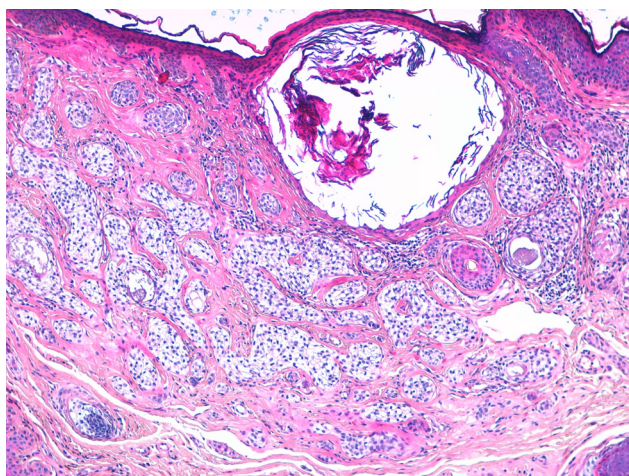


Figure 8. Clear-cell syringoma. The cell nucleus contains dense chromatin within a large, optically clear cytoplasm (HE, $\times 200$).

the face (50%), in particular on the eyelids (22.2%), the trunk (33.3%), the front of the body (16.7%), the abdomen, the neck and the vulva (2 cases each). Other small papules were reported in all cases, and these were pruritic in only one case involving vulvar presentation; they were buff coloured in 25% of cases, amber (25%), flesh-coloured (16.7%), red (16.7%), yellow (8.3%) or white (8.3%).

Discussion

The specific value of this study is the large number of cases examined, with large patient populations being somewhat rare in this field: 29 cases in Italy in 1998 [12], 61 in Korea in 2007 [13], 27 in Spain in 2001 [14] and 34 in Iran in 2013 [15]. To our knowledge, this is the largest such worldwide study, and the only extant French study.

Our study is based on the analysis of rigorously performed examinations, reports and histopathology slides, which might have resulted in selection bias concerning data recording. However, the wealth and variety of the clinical elements present in our results emphasise the exhaustive nature of the information provided to us by dermatologists, which actually minimises any such bias. Moreover, we noted that while 30.2% of dermatologists made a diagnosis of syringoma, they nevertheless confirmed their diagnosis by means of a biopsy. It must be stressed that in one of every two cases, another differential diagnosis was thus suggested. Consequently, it is probable that all syringoma patients have undergone at least one biopsy during the existence of the disease, even those presenting profuse forms. In addition, it is probable in the latter case that biopsies were not conducted for all sites, although we noted that in their examination records the dermatologists indicated the various sites affected. Although retrospective, our data thus enable us to draw reliable epidemiological conclusions.

Syringomas are relatively uncommon benign eccrine tumours, as attested by their incidence of 9 per 10,000 examinations conducted in our laboratory. There was a clear predominance among women, with around three quarters of the affected population being female; this figure ranges from 55% to 97% in the literature. In the Italian study, the

low percentage of female patients was due to recruitment bias [12]. It has been suggested that the higher incidence among women results from their greater concern over aesthetic considerations [13], but this appears very unlikely. In the majority of cases, diagnosis is made during the fourth decade of life, but the age of onset varies, with two peaks in the second and fourth decades: this bimodal form of distribution has already been commented on [12,13].

The familial nature of syringomas is a classic finding and concerns up to 11.5% of cases in a Korean study [13]. Nevertheless, aside from this publication, such an incidence has never previously been observed, and our study confirms that this particular characteristic is in fact rare [12,15]. Autosomal dominant transmission has been suggested [16]. Analysis of seven families demonstrated a susceptibility locus of 6.63 centimorgans at chromosome 16q22 comprising 143 genes [17]. Similarly, cases of syringomas following the lines of Blaschko doubtless reflect mosaicism due to post-zygotic mutations [18].

Syringomas could affect around 18% of trisomy 21 patients, but this figure has been derived from older studies conducted in the United States [19]. Such an association with trisomy could in fact be very rare and indeed is not generally apparent in retrospective studies of histological data; none of our patients for instance was presenting trisomy 21, although it is possible that this particular feature may not have been indicated in the histopathology records. There have been published cases of association with Marfan and Ehlers-Danlos syndromes [14].

Conversely, onset after pregnancy and worsening during pregnancy or under the influence of combined oestrogen-progestogen contraceptives does not appear rare, even if only isolated cases have been seen [20]. This could be due to the presence in syringomas of progesterone receptors [21]. A predilection for sites rich in apocrine glands has been reported, predominantly on the pubis of adolescents aged under 15 years [14]. The vulvar involvement seen in our study shows syringomas to be the second most common adnexal tumour of the vulva after hidradenoma papilliferum [22]. We confirm that syringomas are a little-known cause of vulvar pruritus [11].

Pruritus concerned only the multiple forms, thus accounting for the proposed diagnoses, in particular urticaria pigmentosa and lichen planus [23].

The clinical data show that the lesions are generally pigmented, which is poorly known in practice; in particular, we saw in one case a patient followed for melanoma with cutaneous metastases and whose syringomas resembled other metastases of melanoma, even though they were unusually clear. It has been suggested that dermal fibrosis and basal layer hyperpigmentation may be associated with the clinically visible colour of the lesions, namely pink in the former case and light brown in the latter case [13].

Diagnosis may depend upon the number of lesions followed by their site. The sites of multiple forms are the face (particularly the eyelids), the chest (particularly the front) and the neck. On the chest and abdomen, almost total confinement of lesions to the front, being rarely seen on the sides, back or lumbar region, could constitute a differential diagnosis for syringomas, particularly with regard to urticaria pigmentosa or lichen planus. The site of predilection of the solitary syringoma is the face, followed by the

upper limbs, and the main type of clinical differential diagnosis for these solitary forms concerns basal cell carcinoma.

Certain characteristics found within our series are not commonly described, in particular the existence of nodular, cystic or tumoral forms, and thus having a diameter greater than 10 mm. The plaque variants we observed, associated with milia or alopecia, are rare [24–26]. The appearance of keratinising cysts on genital lesions is even rarer and was not seen in our series [15,27].

Friedman and Butler have drawn up a classification of the clinical types of syringoma [24] in the generalised, multifocal and eruptive forms. The latter are defined by Jaquet and Darier as eruptive episodes of papules on the neck, trunk, armpits and abdomen, generally appearing during childhood, and spreading within 2 to 3 years, and subsequently persisting [5]. In our series, 20% of lesions were in fact of the eruptive form, indicating that this scenario is not rare. Generalised syringomas are seen in younger subjects than the localised forms [15]. The histological appearance is the same for eruptive forms and other forms [14].

In addition to the characteristic ‘‘tadpole’’ appearance seen in one third of cases, basal layer pigmentation and acanthosis were frequently noted. Given these surface changes and the association with keratinising cysts, Guitart et al. proposed that syringomas are reactive lesions [28], although there is in reality a veritable proliferation of luminal cells [3].

Vulvar syringomas are discovered by chance in 40% of cases and may be associated with naevus, lichen sclerosus or lichen planus, or less frequently with condylomata, seborrhoeic keratosis or squamous cell carcinoma *in situ* [22]. However, the ambiguous term ‘‘syringomatous dermatitis’’ has never really been adopted [28].

Finally, clear-cell forms accounted for 8.5% of our cases. Oddly, their frequency in the literature ranges from 3.4% to 85.3% [12,15]. The presence of a few clear cells in the spans is very common, but if we take as the lower limit 75% of clear cells, we arrive at a more reasonable percentage of less than 10%. It has often been claimed that this form is associated with diabetes [2], but both our own study and recent series provide no confirmation of this assertion. In our series, we did not note any specific clinical features or development characteristics associated with this particular histological form.

Conclusion

To date, our study constitutes the largest worldwide series of syringomas. We confirm that the vulva constitutes a preferential site, and vulvar pruritus results. We also noted rare forms such as familial syringoma, and association with pregnancy and with metastatic melanoma. Brown colouring of lesions and pruritus are both common, and clinicians should be aware of this.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2015.06.025>.

References

- [1] Scrivener Y, Cribier B. Morphologie des glandes sudorales. *Morphologie* 2002;86:5–17.
- [2] Cribier B. Maladies associées aux tumeurs annexielles. II – Tumeurs sébacées, tumeurs sudorales. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:455–62.
- [3] Langbein L, Cribier B, Schirmacher P, Praetzel-Wunder S, Peltre B, Schweizer J. New concepts on the histogenesis of eccrine neoplasia from keratin expression in the normal eccrine gland, syringoma and poroma. *Br J Dermatol* 2008;159:633–45.
- [4] Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms – part 2: an approach to tumours of cutaneous sweat glands. *J Clin Pathol* 2007;60:145–59.
- [5] Jaquet L, Darier J. Hidradénomes éruptifs. *Ann Dermatol Venereol Syph* 1887;8:317–23.
- [6] Fernandez-Crehuet P, Herrera-Saval A, Dominguez-Cruz J, Camacho FM. [Generalized syringoma: a case study]. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:575–6.
- [7] Teixeira M, Ferreira M, Machado S, Alves R, Selores M. Eruptive syringomas. *Dermatol Online J* 2005;11:34.
- [8] Henner MS, Shapiro PE, Ritter JH, Leffell DJ, Wick MR. Solitary syringoma. Report of five cases and clinicopathologic comparison with microcystic adnexal carcinoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 1995;17:465–70.
- [9] Martyn-Simmons CL, Ostlere LS. Papular eruption on a patient with Down syndrome. *Arch Dermatol* 2004;140:1161–6.
- [10] Thomas L, Chamchikh N, Audefray D, Moulin G. Syringomes et trisomie 21. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:689–91.
- [11] Kavala M, Can B, Zindanci I, Kocaturk E, Turkoglu Z, Buyukbani N, et al. Vulvar pruritus caused by syringoma of the vulva. *Int J Dermatol* 2008;47:831–2.
- [12] Patrizi A, Neri I, Marzaduri S, Varotti E, Passarini B. Syringoma: a review of twenty-nine cases. *Acta Derm Venereol* 1998;78:460–2.
- [13] Lee JH, Chang JY, Lee KH. Syringoma: a clinicopathologic and immunohistologic study and results of treatment. *Yonsei Med J* 2007;48:35–40.
- [14] Soler-Carrillo J, Estrach T, Mascaro JM. Eruptive syringoma: 27 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:242–6.
- [15] Ghanadan A, Khosravi M. Cutaneous syringoma: a clinicopathologic study of 34 new cases and review of the literature. *Indian J Dermatol* 2013;58:326.
- [16] Draznin M. Hereditary syringomas: a case report. *Dermatol Online J* 2004;10:19.
- [17] Wu WM, Lee YS. Autosomal dominant multiple syringomas linked to chromosome 16q22. *Br J Dermatol* 2010;162:1083–7.
- [18] Ceulen RP, Van Marion AM, Steijlen PM, Frank J, Poblete-Gutierrez P. Multiple unilateral skin tumors suggest type 1 segmental manifestation of familial syringoma. *Eur J Dermatol* 2008;18:285–8.
- [19] Butterworth T, Streen LP, Beerman H, Wood MG. Syringoma and mongolism. *Arch Dermatol* 1964;90:482–7.
- [20] Bal N, Aslan E, Kayaselcuk F, Tarim E, Tuncer I. Vulvar syringoma aggravated by pregnancy. *Pathol Oncol Res* 2003;9:196–7.
- [21] Wallace ML, Smoller BR. Progesterone receptor positivity supports hormonal control of syringomas. *J Cutan Pathol* 1995;22:442–5.

- [22] Baker GM, Selim MA, Hoang MP. Vulvar adnexal lesions: a 32-year, single-institution review from Massachusetts General Hospital. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1237–46.
- [23] Mertz H, Veien NK. Eruptive syringoma mimicking urticaria pigmentosa. A case report. *Acta Derm Venereol* 1993;73:136–7.
- [24] Friedman SJ, Butler DF. Syringoma presenting as milia. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:310–4.
- [25] Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Batolo D, Romano C. Perforating milia-like idiopathic calcinosis cutis and periorbital syringomas in a girl with Down syndrome. *Pediatr Dermatol* 1994;11:258–60.
- [26] Barnhill RL, Goldberg B, Stenn KS. Proliferation of eccrine sweat ducts associated with alopecia areata. *J Cutan Pathol* 1988;15:36–9.
- [27] Huang YH, Chuang YH, Kuo TT, Yang LC, Hong HS. Vulvar syringoma: a clinicopathologic and immunohistologic study of 18 patients and results of treatment. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:735–9.
- [28] Guitart J, Rosenbaum MM, Requena L. 'Eruptive syringoma': a misnomer for a reactive eccrine gland ductal proliferation? *J Cutan Pathol* 2003;30:202–5.

Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases

Bernard Cribier, Yannis Scrivener, and Edouard Grosshans *Strasbourg, France*

Background: Prophylactic surgical excision of nevus sebaceus (NS) during childhood is often recommended because various neoplasms can occur on NS. The proportion of malignant tumors occurring on NS is highly variable among the published series, and there are controversies on the nature of these neoplasms because many of the previously described basal cell carcinomas could actually be trichoblastomas, which are benign follicular tumors.

Objective: We retrospectively analyzed all cases of NS of our collection, excised during the period from 1932 through 1998, and recorded all associated epithelial and nonepithelial changes. We especially differentiated basal cell carcinomas from trichoblastomas by silhouette analysis and examination of the stroma. These findings were analyzed according to gender, age, and localization.

Methods: Microscopic analysis of NS by two examiners was performed independently of clinical data.

Results: A total of 596 cases were included from 290 females and 306 males, mean age 25.4 years (range, 1 month to 87 years); 232 were excised in children younger than 16 years. NSs were located on the scalp in 49.8% of cases. Basal cell carcinomas were found in 5 cases (0.8%, mean age 39.3 years) and benign tumors in 81 cases (13.6%, mean age 46.3 years). Syringocystadenoma papilliferum (n = 30, 15 males, 15 females) and trichoblastoma (n = 28, 7 males, 21 females) were the most frequent benign tumors. NS with associated tumors were located on the scalp in 79% of cases. Only 4 benign tumors (1.7%) and 2 warts were observed in patients younger than 16 years. Various types of epithelial hyperplasia were noted that could not be considered neoplasms, as well as epidermal and apocrine cysts.

Conclusion: The rate of malignant tumors arising on NS was very low and we did not observe such cases in children, who had associated benign tumors in only 1.7% of cases. Benign neoplasms were common and most of them occurred on the scalp; this was not a bias resulting from a longer duration before surgery. Trichoblastoma and not basal cell carcinoma was the most frequent follicular tumor associated with NS and showed a striking female predominance. Most trichoblastomas had previously been misdiagnosed but could actually be easily recognized by typical histologic features. Because most tumors occurred in adults older than 40 years, our study suggests that prophylactic surgery in young children is of uncertain benefit. Clinical follow-up is probably sufficient, and even those cases with clinical changes often proved to be benign tumors or warts. (*J Am Acad Dermatol* 2000;42:263-8.)

Nevus sebaceus (NS) is a common congenital lesion occurring mainly on the face and scalp. Prophylactic surgery is classically recommended because the development of various carcinomas on NS has been described.¹⁻³ NS are therefore frequently excised during childhood. Basal cell carcinoma (BCC) is thought to be the most frequent malignant tumor occurring on NS, but squamous

cell, sebaceous, and apocrine carcinomas have also been recorded.⁴ Nevertheless, locally aggressive or metastatic carcinomas are extremely rare in the literature.^{4,5} There are also controversies about the nature of the epithelial tumors that can occur on NS. Steffen and Ackerman⁶ have suggested that many of the so-called BCCs observed on the surface of NS are in fact benign trichoblastomas. It has also been stated that only a minority of these tumors are actually malignant.⁷ It is well known that multiple tumors or epithelial changes can be observed in conjunction on the same NS,^{8,9} some of them being extremely difficult to classify because of complex features.¹⁰ Epidermal hyperplasia with follicular induction overlying the NS is also often misdiagnosed as BCC. The

From the Laboratoire d'Histopathologie Cutanée, Clinique Dermatologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Reprint requests: B. Cribier, Clinique Dermatologique, CHU, 1 place de l'Hôpital 67091 Strasbourg, France.

Copyright © 2000 by the American Academy of Dermatology, Inc.
0190-9622/2000/\$12.00 + 0 16/1/102367



Fig 1. Papule of syringocystadenoma papilliferum arising in center of long-standing NS of scalp.



Fig 3. Superficial pigmented trichoblastoma in small NS.

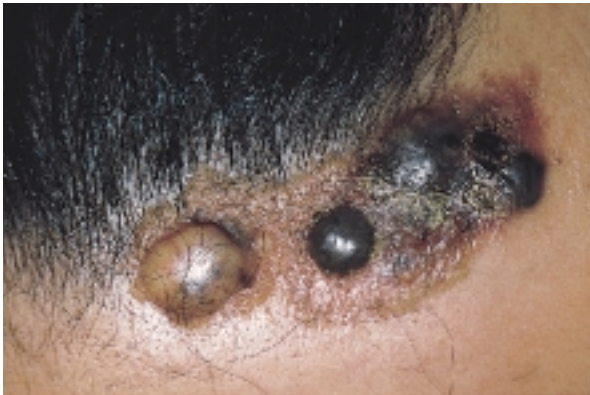


Fig 2. Multiple trichoblastomas on NS; some are heavily pigmented.

difficult task of classifying the neoplasms occurring on the surface of NS is illustrated by many examples of complex cases shown in the work of Alessi et al¹⁰ that were renamed and reclassified in the book of Steffen and Ackerman.⁶

To evaluate the frequency of tumors arising on NS we have retrospectively analyzed all cases recorded in our collection since 1932.

MATERIAL AND METHODS

All cases of NS diagnosed in the Laboratoire d'Histopathologie Cutanée of Strasbourg, France from 1932 through 1998 were included in this study. For this purpose, we reviewed all slides with any of the following diagnoses: nevus sebaceus, trichoblastoma, BCC, trichilemmoma, syringocystadenoma papilliferum (SCAP), tumor of the follicular infundibulum, sebaceous adenoma, and adnexal carcinoma. All slides were reviewed, and only typical cases of NS were included. The demographic data and the localization of NS were recorded afterwards

Table I. Characteristics of patients with nevus sebaceus (n = 596)

Gender	
Female	290 (48.7%)
Male	306 (51.3%)
Age (y) at surgery	
≤10	82 (13.7%)
11-16	150 (25.2%)
17-40	256 (43.0%)
>40	94 (15.8%)
Unknown	14 (2.3%)
Locations	
Scalp	287 (48.1%)
Face	233 (39.1%)
Neck	35 (5.9%)
Trunk	21 (3.5%)
Unknown	20 (3.4%)

and all slides were analyzed without knowing the age of the patient and the initial diagnosis.

The epidermal changes overlying NS were systematically recorded, as well as associated nonneoplastic changes (apocrine cysts, epidermoid cysts). The differential diagnosis between trichoblastoma and true BCC was made by means of the criteria defined by Ackerman et al.^{11,12} Neoplasms were then classified according to the age range, gender, and localization.

RESULTS

Tumors associated with NS

Clinical data are presented in Table I. The two most frequent tumors were SCAP (Fig 1) and trichoblastoma, many of them being heavily pigmented (Figs 2 and 3). We recorded 5 cases of BCC, 3 with ulceration. Multiple tumors in the same NS were frequently recorded (16 cases), the most common asso-

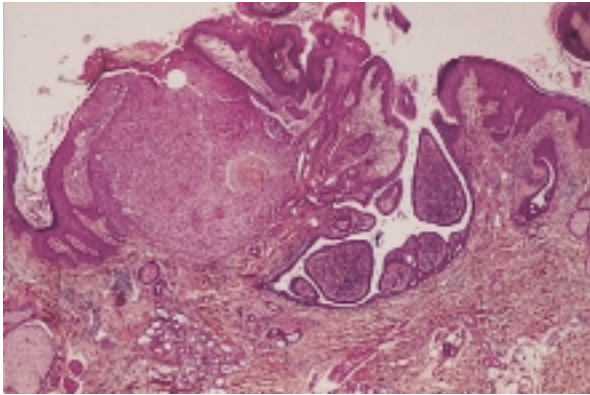


Fig 4. Association of syringocystadenoma papilliferum and trichilemmoma in a single nevus sebaceus. (Hematoxylin-eosin and safran stains; original magnification $\times 100$.)

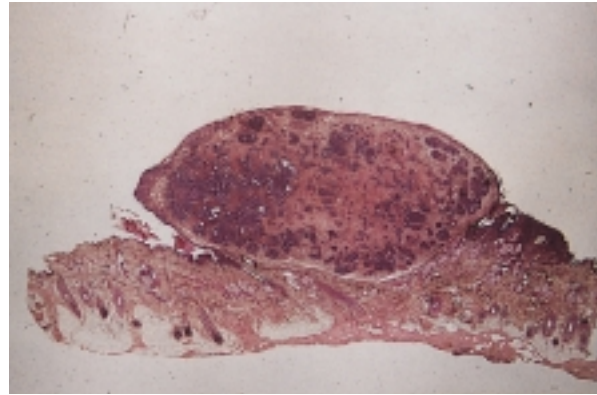


Fig 5. Typical trichoblastoma of the large nodular type, with microfibrillar stroma and clefts around stroma. Note symmetry and sharp demarcation of this neoplasm, which is benign by silhouette. (Original magnification $\times 5$.)

Table IIA. Tumors associated with nevus sebaceus (N = 596)

Tumor	No.	Mean age (y) (range)	M/F	Location (scalp/face)
Syringocystadenoma papilliferum	30	38.7 (7-74)	15/15	25/5
Trichoblastoma	28	50.8 (20-83)	7/21	22/6
Trichilemmoma	16	49.2 (13-70)	9/7	12/4
Sebaceoma	13	59.9 (32-86)	6/7	7/6
Nevocellular nevus	5	37.4 (23-61)	2/3	3/0
Keratoacanthoma	4	32 (25-52)	1/3	0/4
Seborrheic keratosis	3	33.7 (27-70)	1/2	3/0
Total benign tumors	81 (13.6%)	46.3	41/40	63/18
Viral warts	14 (2.3%)	33 (11-74)	11/3	10/4
Basal cell carcinoma	5 (0.8%)	39.2 (22-55)	4/1	5/0

ciation being SCAP plus trichilemmoma (6 cases) (Fig 4). These two tumors were often very closely located. The tumors were frequently associated with various types of epidermal hyperplasia. We noticed up to 4 different lesions associated with a single NS (ie, trichoblastoma, trichilemmoma, SCAP, and epidermal cysts).

The majority of the tumors occurring on NS were located on the scalp (68 of 86; 79%). The locations of tumors are presented in Table IIA and the repartition of tumors according to age range in Table IIB.

Epidermal changes

Three particular types of epidermal hyperplasia were observed:

1. A "seborrheic keratosis-like" type in 67 cases. This type of epidermal hyperplasia differed from the most common acanthosis and hyperkeratosis present in the majority of NS because it was characterized by major acanthosis and thickening of

Table IIB. Tumors associated with nevus sebaceus according to age range

Age range (y)	Benign tumors*	Malignant tumors
≤ 10 (n = 82)	0 (0%)	0 (0%)
11-16 (n = 150)	6 (4%)	0 (0%)
17-40 (n = 256)	33 (12.8%)	3 (1.2%)
>40 (n = 94)	44 (46.8%)	2 (2.1%)

*Including warts.

the horny layer, with numerous pseudocysts. In 2 cases, an exophytic papilloma was observed in the center of this lesion. In one case, there was a large follicular infundibulum connected with multiple secondary follicles.

2. An "infundibular tumorlike" pattern, with horizontal platelike epithelial strands below the epidermis¹³ in 12 cases. The cells were not pale and

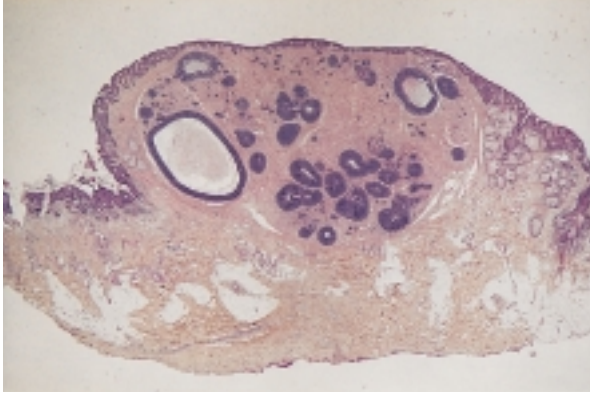


Fig 6. Trichoblastoma characterized by microfibrillar stroma, sharp demarcation and symmetry. (Original magnification $\times 5$.)

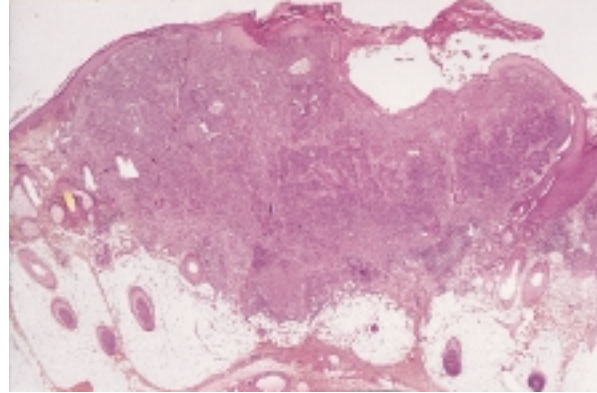


Fig 8. Invasive and ulcerated basal cell carcinoma located on same nevus sebaceus as tumor in Fig 7. (Original magnification $\times 10$.)

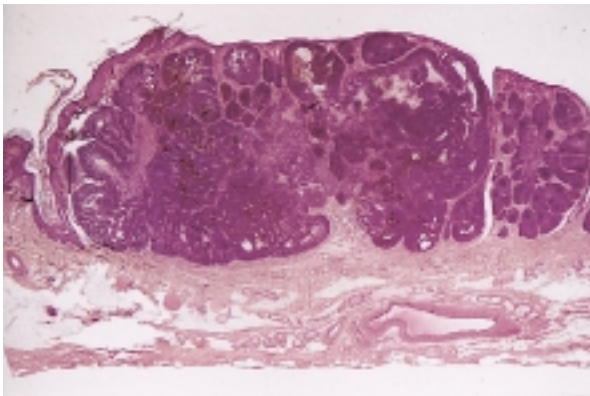


Fig 7. Trichoblastoma of large nodular type. (Original magnification $\times 10$.)

not stained by PAS, and the platelike structures were not surrounded by the elastic tissue observed in this tumor as is the case in true infundibular tumor.

3. A "basaloid type" in 14 cases. This epidermal hyperplasia was very similar to the complex changes observed at the surface of histiocytofibromas. It was made of small basaloid cells, sometimes forming a peripheral palisade and containing rudimentary follicles or small cystic structures.

Other changes

True cysts were common, mainly epidermoid cysts ($n = 19$) and apocrine cysts ($n = 15$). In one case an osteoma was present beneath the sebaceous glands.

DISCUSSION

We analyzed 596 NS surgically excised at various ages and showed that more than 90% of tumors

occurring in association with NS are actually benign. There were only 5 cases of true BCC (0.8%) and no other malignant tumors. Benign tumors were found in fewer than 2% of NS excised in children.

The two most common tumors were SCAP and trichoblastoma. These findings are well correlated with those of Chun, Vazquez, and Sanchez.⁷ In all other large series in which trichoblastomas were not discussed, SCAP also proved to be the most common benign neoplasm associated with NS.^{3,7,14,15} This is probably because of the presence of heterotopic apocrine glands located at the deep part of NS that can lead to either apocrine cysts or to SCAP. This is an important finding, because SCAP often presents as ulcerated tumor. Frequency is therefore probably partially the result of their clinical features that suggest malignancy and therefore lead to surgery.

Trichoblastoma is the most controversial topic in NS. It should be pointed out that almost all our trichoblastomas had initially been classified as BCC, but actually shared all the typical features of trichoblastoma¹² (Figs 5, 6, and 7). In one case, non-contiguous trichoblastoma and BCC were found at different places on a large NS (Figs 7 and 8). The differential diagnosis of trichoblastoma and BCC could be difficult in small biopsy specimens¹² because the architectural criteria are extremely important. In all but one case of follicular tumors found in our series, we were able to analyze large samples with wide margins. Most cases of trichoblastomas were of the large nodular type that resemble solid BCC, and only a few were superficial trichoblastomas (Fig 3). All had typical peritumoral fibrillary bundles with numerous fibrocytes and clefts around the stroma rather than around the epithelial lobules (Figs 5 and 6). Ulceration was not observed in trichoblastomas, whereas it was noticed in 3 of the 5 BCCs. Some, if

not the majority, of the previously published cases of BCC arising on NS could actually be trichoblastomas, as shown in the book of Steffen and Ackerman.⁶ In the work of Wilson Jones and Heyl,³ a figure shows a probable trichoblastoma with "fibroepithelial features in area of basaloid proliferation and compact area of indolent basal cell epithelioma." Mehregan and Pinkus¹⁴ demonstrated a tumor that was likely to be a trichoblastoma rather than BCC. Trichoblastoma, and not BCC, might therefore be one of the most frequent tumors complicating NS.

The histologic findings of the other benign neoplasms are often not typical of the tumors occurring independently of NS and are sometimes difficult to classify.¹⁰ This is the case for trichilemmomas, which could be interpreted as endophytic warts with clear cells,⁶ because HPV sequences have already been demonstrated in trichilemmomas.¹⁶ True warts were also very common among our cases. They could be coincidental or perhaps favored by the hyperplasia of the epidermis found in the majority of NS. True tumors of the follicular infundibulum¹⁷ were not found, because the epithelial hyperplasia resembling this tumor¹³ did not share the typical features of the tumor described by Mehregan and Butler.¹⁸

The rate of malignant tumors in this large series is much lower than it is in many other works. BCCs were supposed to occur in 6.5% to 50% of all NS series published between 1962 and 1985.^{3,13,14,19-21} More recently, Chun, Vazquez, and Sanchez,⁷ taking into account the concept of trichoblastoma, did not find any case of BCC among 165 patients with NS, but noticed a total of 5.4% of benign tumors. This proportion is likely to be close to the real rate of tumors occurring in NS, because they analyzed unselected cases. This short analysis of the literature shows a decreasing rate of tumors in NS in the past decades that could be because of: (1) more frequent excision of NS for cosmetic reasons, and (2) better knowledge of the nosology of adnexal tumors.

The proportion of tumors occurring on NS is likely to be even lower than the results found in our study. NS is an extremely common lesion and, in many cases, surgery is not carried out. Because we collected samples between 1932 and 1998, the oldest were probably not excised for cosmetic reasons, but rather because of clinical signs suggestive of malignancy. All the previously cited studies and the present one are retrospective and based on samples included in dermatopathology laboratories. To our knowledge, no prospective study on the follow-up of NS has been performed. Therefore, the rate of tumors occurring on unselected cases of NS is likely to be lower than 10%, a small minority being malignant.

Our study also suggests that malignant neoplasms in children with NS are extremely rare, because we could not find any cases among 232 children. This is to our knowledge the highest number of "pediatric" NS in a single series. Therefore, systematic prophylactic surgery in young children is of uncertain benefit. Malignant tumors are exceptional in children: 3 cases of "basal cell carcinomas" were described in children from 5 to 9 years of age.²²⁻²⁴ Most cases of invasive neoplasms (squamous cell type, apocrine type,²⁵ eccrine type) were described in adults. Metastasizing cases are extremely rare; Tarkhan and Domingo⁵ found only 6 cases in the world literature, all occurring in late adulthood. Pautrier¹ noted as early as 1936 that the neoplasms occurring on NS behaved in a relatively benign fashion. In the present study, true BCCs occurred in patients aged 22 to 55 years, and the global rate of tumors increased with age, confirming the previously published observations.

Another cause of misdiagnosis is the basaloid hyperplasia noted on the surface of NS with possible follicular induction. These basaloid features, often associated with peripheral palisading, can resemble BCC or superficial trichoblastomas.

Our work shows that NS localized to the scalp is more often complicated by tumors than NS of other localizations. This could be explained by a longer duration of these NS before excision, because NS of the face are often excised earlier for cosmetic reasons. Nevertheless, the mean age of NS in other localizations than the scalp was 26.3 years, which is not lower than the mean age of the whole group (25.4 years). Therefore, the higher frequency of tumors associated with NS of the scalp is probably not because of inclusion bias. On the other hand, all cases of keratoacanthomas occurred on the face, as described in a 7-year-old girl.²⁶ It could be hypothesized that NS of the face and of the scalp have a different biological behavior, perhaps because of a variable distribution of follicular, sebaceous, and apocrine elements according to the area. Heterotopic apocrine glands were present in 301 cases of this series, but much more often on the scalp (191 cases) than in other localizations (101 cases). This could explain why SCAP is much more common on the scalp. Interestingly, all tumors were equally distributed between males and females except for trichoblastomas, which were more frequent in females, and BCC, which predominated in males. A female predominance of trichoblastomas has never been published, to our knowledge.

We found cases complicated by sebaceous neoplasms. These were all benign by silhouette and by cytologic features. The best term for these tumors is "sebaceoma"²⁷ from our point of view.

The rate of neoplasms occurring within NS may be lower than previously suggested. In the past, many cases of trichoblastoma were probably misdiagnosed as BCC. Most tumors developing within NS are benign neoplasms. The rate of malignancy is therefore very low; it was zero in children in the present series. In the absence of clinical signs suggestive of malignant transformation, prophylactic surgery of NS in children should not be systematically performed.

REFERENCES

1. Pautrier LM. Le naevus sébacé de la face et du cuir chevelu. L'épithélioma sébacé. *Ann Dermatol Syphil* 1936;897-938.
2. Fergin PE, Chu AC, MacDonald DM. Basal cell carcinoma complicating naevus sebaceus. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:111-5.
3. Wilson Jones E, Heyl T. Naevus sebaceus: a report of 140 cases with special regards to the development of secondary malignant tumors. *Br J Dermatol* 1970;82:99-117.
4. Domingo J, Helwig EB. Malignant neoplasm associated with nevus sebaceus of Jadassohn. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:545-56.
5. Tarkhan II, Domingo J. Metastasizing eccrine porocarcinoma developing in a sebaceous nevus of Jadassohn. *Arch Dermatol* 1985;121:413-5.
6. Steffen C, Ackerman AB. Neoplasms with sebaceous differentiation. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p. 89-144.
7. Chun K, Vazquez M, Sanchez JL. Nevus sebaceus: clinical outcome and considerations for prophylactic excision. *Int J Dermatol* 1995;34:538-41.
8. Stavrianeas NG, Katoulis AC, Stratigeas NP, Karagianni IN, Paterou-Stavrianea M, Vareltzidis AG. Development of multiple tumors in a sebaceous nevus of Jadassohn. *Dermatology* 1997;195:155-8.
9. Lillis PJ, Ceilly RI. Multiple tumors arising in nevus sebaceus. *Cutis* 1979;23:310-4.
10. Alessi E, Wong SN, Advani HH, Ackerman AB. Nevus sebaceus is associated with unusual neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1988;10:116-27.
11. Ackerman AB, Mendonça AMN, Guo Y. Differential diagnosis in dermatopathology I. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 130-3.
12. Ackerman AB, De Viragh PA, Chongchitnant N. Neoplasms with follicular differentiation. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 406-9.
13. Morioka S. The natural history of nevus sebaceus. *J Cutan Pathol* 1985;12:200-13.
14. Mehregan AH, Pinkus H. Life history of organoid nevi. *Arch Dermatol* 1965;91:574-88.
15. Bonvalet D, Barrandon Y, Foix C, Civatte J. Tumeurs annexielles bénignes de survenue tardive sur naevus sébacé (Jadassohn). *Ann Dermatol Venereol* 1983;110:37-342.
16. Rohwedder A, Keminer O, Hendricks C, Schaller J. Detection of HPV DNA in tricholemmomas by polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1997;51:119-25.
17. Cribier B, Grosshans E. Tumor of the follicular infundibulum: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:979-84.
18. Mehregan AH, Butler JD. A tumor of the follicular infundibulum. *Arch Dermatol* 1961;83:78-81.
19. Castelain PY, Spitalier JM. Epithélioma basocellulaire pigmenté sur naevus sebaceus de Jadassohn, chez un enfant de 13 ans. *Bull Soc fr Derm Syph* 1962;69:436-7.
20. Michalowski R. Naevus sébacé de Jadassohn: un état pré-cancéreux. *Dermatologica* 1962;124:326-32.
21. Smolin T, Hundeicker M. Plattenepithel- und Baszellkarzinome im Naevus sebaceus (Jadassohn). *Z Hautkr* 1986;61:267-82.
22. Goldstein GD, Whitacker DC, Argenyi ZB, Bardach J. Basal cell carcinoma arising in a sebaceous nevus during childhood. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:429-30.
23. Hughes JR, O'Donnell PJ, Pembroke AC. Basal cell carcinoma arising in a nevus sebaceus in a 5-year-old girl [letter]. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:177.
24. Piansay-Soriano EF, Pineda VB, Jimenez RI, Mungcal VC. Basal cell carcinoma and infundibuloma arising in separate sebaceous nevi during childhood. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:1283-6.
25. Jacyk WK, Requena L, Sanchez Yus E, Judd MJ. Tubular apocrine carcinoma arising in a nevus sebaceus of Jadassohn. *Am J Dermatopathol* 1998;20:389-92.
26. Oehlschlagel G, Rakoski J. Keratoacanthom auf Naevus sebaceus. *Z Hautkr* 1981;56:1585-95.
27. Troy JL, Ackerman AB. Sebaceoma: a distinctive benign neoplasm of adnexal epithelium differentiating toward sebaceous cells. *Am J Dermatopathol* 1984;6:7-13.