



Localizador: 12067

Leiomiotosis hereditaria. Presentación de un caso

Hereditary leiomyomatosis. A case report

Alicia Cabrera-Hernández,* Susana Medina-Montalvo,*
José Ma. Mesa-Latorre,* Ma. Dolores Vélez-Velázquez†

Palabras clave:

Piloleiomoma,
leiomiomatosis,
leiomiomatosis cutánea
y uterina múltiple,
leiomiomatosis
hereditaria, cáncer
papilar renal.

Key words:

Piloleiomoma,
leiomyomatosis,
multiple cutaneous and
uterine leiomyomatosis,
hereditary
leiomyomatosis, renal
cell cancer.

* Servicios de Dermatología,
Medicina Interna.

† Anatomía Patológica.

Hospital Universitario
Príncipe de Asturias. Alcalá
de Henares, Madrid, España.

Conflictos de intereses:
Ninguno.

Recibido:
11/Diciembre/2012.
Aceptado:
21/Julio/2014.



RESUMEN

Se describe el caso de un varón que consulta por tumoraciones múltiples, algunas dolorosas, de aparición progresiva en los últimos diez años, cuyo estudio histológico fue compatible con piloleiomomas. La presencia de lesiones múltiples puede formar parte de un síndrome de leiomiomatosis familiar secundario a mutaciones en el gen de la fumarato hidratasa que puede cursar, además, con miomas uterinos y cáncer renal. En nuestro caso, el hallazgo de la delección total de dicho gen permitió la confirmación diagnóstica.

ABSTRACT

We report a case involving a man who complained about progressively appearing multiple tumors, some of them painful, whose histological study was consistent with piloleiomomas. The presence of multiple lesions can be found in the context of a familial syndrome, due to mutations in the fumarate hydratase gene that may occur in addition to kidney cancer and uterine fibroids. In our case, the finding of a complete deletion of this gene confirmed the diagnosis.

Con la exposición del presente caso clínico planteamos el objetivo de recordar las características clínicas de la leiomiomatosis familiar hereditaria, puesto que en algunos casos el bienestar del paciente e, incluso, su supervivencia pueden verse comprometidos. Asimismo, realizamos una revisión de la literatura disponible, exponiendo los procesos asociados y sus repercusiones, las características genéticas de esta entidad, los criterios diagnósticos propuestos, así como las pautas de seguimiento recomendadas en la actualidad por diversos autores. Opinamos que el interés del presente artículo radica en la infrecuencia de este cuadro (menos de 300 familias documentadas en todo el mundo) y la revisión realizada al respecto.

CASO CLÍNICO

Varón de 65 años valorado por aparición progresiva desde hacía 10 años de múltiples lesiones que ocasionalmente resultaban dolorosas ante estímulos como el frío y traumatismos leves. En la exploración, presentaba múltiples pápulas y nódulos firmes eritematoparduzcos,

de superficie lisa, dispersos por el tronco y formando una placa alrededor del cuello (*Figura 1*). Se realizó biopsia de tres lesiones distintas, en las que se visualizó una tumoración dérmica no encapsulada formada por haces de células fusiformes entremezclados. No se evidenciaron mitosis ni atipias. La positividad para las tinciones de actina y desmina apoyó el diagnóstico histológico de piloleiomoma (*Figura 2*).

Entre sus antecedentes familiares destacaba que su madre y su hija habían sido intervenidas por miomas uterinos muy sintomáticos a los 45 y 30 años, respectivamente. Por ello, con la sospecha clínica de leiomiomatosis familiar, el paciente fue remitido a la Unidad de Genética de nuestro hospital, realizándose estudio del gen de la fumarato hidratasa, que demostró la presencia de una delección completa de dicho gen. El estudio se amplió a los familiares de primer grado, encontrándose la misma mutación en dos de sus cuatro hijos (*Figura 3*). El estudio inicial se completó con TAC toracoabdominal, que resultó normal.

Debido a que algunas lesiones provocaban un intenso dolor que no respondía a trata-



Figura 1. Imagen clínica de las lesiones. A la izquierda: múltiples pápulas y nódulos eritematopárdulos que confluyen en una placa alrededor del cuello. A la derecha: lesiones similares dispersas en la espalda del mismo paciente.

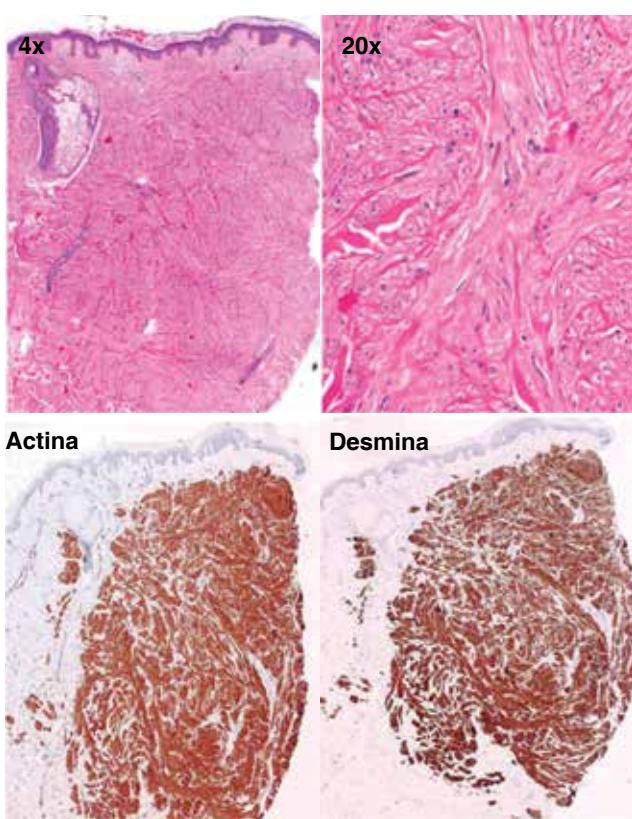


Figura 2. Estudio histológico. En la fila superior, izquierda: evidencia de tumoración en dermis, no encapsulada; a la derecha: se observan fascículos entrelazados de células alargadas, sin mitosis ni atipias. En la fila inferior, izquierda: tinción positiva para actina; derecha: tinción positiva para desmina.

mientos habituales, se decidió realizar infiltraciones con toxina botulínica. Inicialmente, se inyectaron 8 UI de toxina en una lesión dorsal, con muy buena respuesta, por lo que en un segundo tiempo se inyectaron 25 UI en otra tumoración distinta, obteniendo el mismo resultado. Sin embargo, la rápida pérdida del beneficio motivó la exéresis de las lesiones más dolorosas. Actualmente, el control del dolor es bueno, sin recidiva de los tumores extirpados.

COMENTARIO

Los leiomiomas son tumores benignos que proceden del músculo liso. Existen tres tipos de leiomiomas según su procedencia: piloleiomios, derivados del músculo erector del pelo; angioleiomiomas, procedentes de la túnica muscular vascular, y los leiomiomas genitales, derivados del músculo dartos o del pezón. Los piloleiomios constituyen el subtipo más frecuente y pueden presentarse como lesiones solitarias o múltiples. Las lesiones únicas se consideran esporádicas;¹ sin embargo, la aparición de tumoraciones múltiples, que constituye el 80%² de los casos, puede ser esporádica¹ o formar parte de una leiomiomatosis familiar hereditaria. Los piloleiomios se presentan como pápulas y nódulos firmes, de superficie lisa, color eritematopárdulo o similar a la piel adyacente, que aparecen entre la segunda y la cuarta década de vida. Habitualmente aparecen en la región lumbar, la cara anterior del tórax, los glúteos y las extremidades superiores. Histopatológicamente, se trata de tumoraciones dérmicas, no encapsuladas, compuestas por haces musculares dispuestos en fascículos multidireccionales. A mayor aumento, las células neoplásicas muestran un citoplasma eosinófilo con núcleo alargado y fusiforme, sin mitosis ni atipias. La tinción con actina y desmina es de suma utilidad, ya que confirma la estirpe muscular de la neoformación.

En el 90%³ de los pacientes, estas lesiones resultan dolorosas, tanto espontáneamente como en respuesta a estímulos variados. El mecanismo de producción del dolor no está claro, pero podría deberse a compresión de troncos nerviosos intralesionales,²⁻⁵ a la contracción del músculo liso²⁻⁵ o a un aumento de elementos nerviosos intralesionales.^{5,6} También se ha propuesto que pudiera existir correlación entre su intensidad y la extensión de

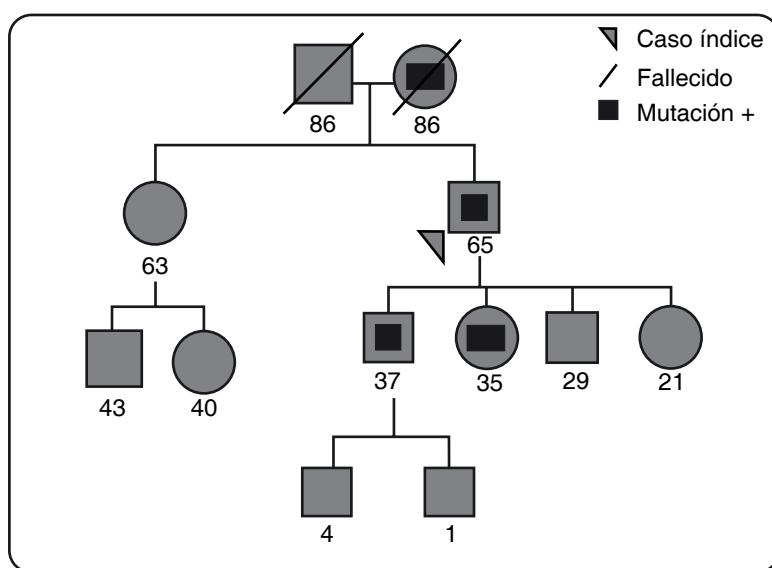


Figura 3. Árbol genealógico que identifica a los familiares afectados por la mutación de la fumarato hidratasa.

la masa muscular hasta nivel de panículo.² En pacientes con escasas lesiones, la exéresis es el tratamiento más recomendable, teniendo en cuenta que la recidiva es habitual. En casos de afectación extensa, se han ensayado multitud de tratamientos farmacológicos, como nifedipino, nitroglicerina, fenoxibenzamina, doxazosina o gabapentina,⁶ solos o en combinación, con respuestas muy variables. También han sido efectivas la ablación con láser de CO₂ o la infiltración de toxina botulínica,³ cuyo empleo se basa en su capacidad de inhibir la liberación de neuropéptidos mediadores, produciendo una disminución de la sensibilización periférica y, por lo tanto, un descenso en la transmisión de las señales nociceptivas hacia la médula espinal.^{3,8} La inhibición de la contractilidad muscular también podría tener un papel en su efectividad.³

La presencia de lesiones múltiples puede ser esporádica o presentar agregación familiar (leiomiomatosis familiar). Este síndrome ha recibido varias denominaciones según la comorbilidad predominante, acuñándose el término «leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple» o «síndrome de Reed» en los casos con miomas uterinos asociados, y «leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales (LHCCR)» en aquellos pacientes con cáncer renal. Puesto que *a priori* los individuos en riesgo de desarrollar cáncer renal no pueden ser identificados, actualmente se prefiere el término de LHCCR para referirse a esta entidad, considerada como un síndrome de predisposición tumoral,^{7,9} caracterizada por la presencia

variable de piloleiomomas múltiples, miomas uterinos y cáncer renal. La frecuencia de la enfermedad es desconocida, habiéndose reportado más de 200 familias en todo el mundo.⁹

Su aparición se debe a mutaciones heterocigotas en la línea germinal del gen fumarato hidratasa (FH), situado en el cromosoma 1 (1q42.3-43), que codifica una enzima que recibe el mismo nombre, componente del ciclo de Krebs. El patrón hereditario es autosómico dominante, siguiendo el modelo del doble impacto de Knudson, en el que la mutación somática del alelo previamente sano (segundo impacto) se sumaría a la mutación heredada en el otro alelo, dando lugar a una afectación bialélica. Se ha propuesto que el gen FH se comportaría como un gen supresor de tumores,^{5,7,9-11} puesto que la mutación de ambos alelos del gen se detecta en el 80-100% de los leiomiomas cutáneos, uterinos o tumores renales de estos pacientes, siendo un hallazgo excepcional en los casos esporádicos.⁴

Entre un 80 y 100% de los individuos con LHCCR tienen una mutación identificable mediante secuenciación del gen FH;¹² aunque menos frecuentemente, se han encontrado otras aberraciones empleando técnicas que detectan grandes delecciones/duplicaciones. Asimismo, la actividad de la enzima puede ser medida en fibroblastos o células linfoblastoides, detectándose una actividad reducida ($\leq 60\%$) en todos los individuos con LHCCR,¹² permitiendo el diagnóstico en casos sin mutación detectable en FH. Actualmente, no se han descrito relaciones genotipo-fenotipo,^{4,5,9,10,12} mostrando, además, gran variabilidad clínica intra- e interfamiliar.

Los piloleiomomas son la manifestación más temprana y frecuente de la LHCCR, con una penetrancia de casi el 100% de los varones a los 35 años y del 55% de las mujeres de la misma edad.⁷ Pueden aparecer aislados, agrupados, diseminados o de forma segmentaria y su malignización es excepcional.^{5,7} Los miomas uterinos aparecen en el 79-100% de las afectadas, con una edad media al diagnóstico de 30 años.⁷ Normalmente son tumores múltiples y de mayor tamaño del habitual, que precisan tratamiento quirúrgico en el 65-91% de las afectadas⁷ debido a la severidad de los síntomas que generan. De modo excepcional, se han descrito casos de leiomiosarcomas uterinos en pacientes con LHCCR, aunque parece más frecuente que en la población general.^{5,7}

Tabla 1. Criterios diagnósticos propuestos para el diagnóstico de LHCCR.

SEOM	Lehtonen ⁷
De confirmación:	Mayores (indica alta probabilidad):
1. Más de 10 leiomiomas (confirmación histológica)	1. Leiomiomas cutáneos múltiples (confirmación histológica)
De sospecha:	Menores (sospecha si 2 o más):
1. Leiomiomas uterinos 2. Carcinoma papilar renal (tipo II)	1. Tratamiento quirúrgico de leiomiomas uterinos muy sintomáticos antes de los 40 años 2. Cáncer renal papilar tipo II o de conductos colectores antes de los 40 años 3. Familiar de primer grado con alguno de los criterios mencionados

A la izquierda, criterios diagnósticos formulados por la SEOM. A la derecha, criterios diagnósticos propuestos por Lehtonen⁷ en 2011, modificados de Smit et al.

El carcinoma de células renales es el hallazgo menos habitual y generalmente se presenta como una masa unilateral, con una edad media al diagnóstico de 42-44 años.^{7,9,12} El tipo histológico más frecuente es el papilar tipo II, pudiendo aparecer otros tipos, como el carcinoma de túbulos colectores. Se trata de un tumor muy agresivo con alta capacidad metastatizante, por lo que el tratamiento quirúrgico debe ser inmediato y radical.^{7,12} Se ha descrito la presencia de otros tumores en pacientes afectados por LHCCR, aunque está por determinar si existe una asociación real.⁵ En la *tabla 1* se presentan los criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y, más recientemente, por Lehtonen.⁷ No obstante, aún no disponemos de criterios establecidos.

El estudio inicial de estos pacientes debe incluir valoración dermatológica,¹² evaluación ginecológica en mujeres,¹² así como TAC/RMN renal basal.^{7,9,12} El seguimiento debe comprender una revisión dermatológica anual o bianual,⁹ examen ginecológico anual^{5,7,9,12} y despistaje de patología renal. En este sentido, se han planteado varias posibilidades, aunque no disponemos de estudios que indiquen cuál es la más recomendable. Algunos autores plantean hacer TAC o RMN basal y al año del diagnóstico, solicitándose dichas pruebas con periodicidad bianual en caso de que las iniciales fueran normales.¹² En otros casos, se sugiere realizar TC o RMN

renal anual,^{5,7} pudiendo ser complementada por una ecografía renal a los seis meses de dicha prueba, tal y como propusieron Smit y colaboradores en el 2011. Para el screening y diagnóstico, es fundamental tener presente que pueden ser tumores hipervasculares y secundariamente isoecocicos, no detectables por ecografía.^{5,7,10} Dada su mayor sensibilidad y seguridad, al prescindir de la radiación en pacientes con predisposición al desarrollo de tumores, la RMN sería la técnica de elección para el seguimiento.⁷ La edad de inicio del screening es otro punto de controversia, aunque se han propuesto los 18 años como punto de partida,^{7,12} valorando adelantar los estudios en pacientes con historia familiar de cáncer renal precoz.⁷

En conclusión, los piloleiomomas múltiples pueden formar parte de un síndrome hereditario caracterizado por la presencia de estos tumores asociados, en algunos casos, a miomas uterinos y/o, más raramente, a cáncer renal agresivo. Es fundamental realizar un seguimiento de por vida a estos pacientes para detectar las comorbilidades de manera precoz, aunque son necesarios más estudios para conocer qué esquema es el más recomendable.

Correspondencia:
Dra. Alicia Cabrera Hernández
E-mail: derma.cabrera@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Pastor MA, Carrasco L, Izquierdo MJ, Fariña MC, Martín L, Requena L. Piloleiomiomas faciales múltiples no familiares. *Actas Dermosifiliogr.* 2001; 92: 510-514.
2. Christenson LJ, Smith K, Arpey CJ. Treatment of multiple cutaneous leiomyomas with CO₂ laser ablation. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 319-322.
3. Onder M, Adisen E. A new indication of botulinum toxin: leiomyoma-related pain. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 325-328.
4. Badeloe S, van Geel M, van Steensel MA, Bastida J, Ferrando J, Steijlen PM et al. Diffuse and segmental variants of cutaneous leiomyomatosis: novel mutations in the fumarate hydratase gene and review of the literature. *Exp Dermatol.* 2006; 15: 735-741.
5. Badeloe S, Frank J. Clinical and molecular genetics aspects of hereditary multiple cutaneous leiomyomatosis. *Eur J Dermatol.* 2009; 19: 545-551.
6. Haugen RN, Tharp MD. The use of gabapentin for recurrent painful attacks with multiple piloleiomyomas. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7: 401-402.
7. Lehtonen HJ. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: update on clinical and molecular characteristics. *Fam Cancer.* 2011; 10: 397-411.
8. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology.* 2005; 26: 785-793.
9. Smit DL, Mensenkamp AR, Badeloe S, Breuning MH, Simon ME, van Spaendonck KY et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families referred for fumarate hydratase germline mutation analysis. *Clin Genet.* 2011; 79: 49-59.
10. Wei MH, Toure O, Glenn GM, Pithukpakorn M, Neckers L, Stolle C et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet.* 2006; 43: 18-27.
11. Kiuru M, Launonen V, Hietala M, Aittomäki K, Vierimaa O, Salovaara R et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol.* 2001; 159: 825-829.
12. Pithukpakorn M, Toro JR. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Gene Reviews [Internet].* 2006 [acceso 3 de marzo de 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/2006>.