

Síndrome de Reed

Reed's Syndrome

Eliana Bruno Gil,¹ Macarena Madrid,² María Laura Gubiani,³ Andrés Guidi⁴
y Beatriz Alicia Pinardi⁵

RESUMEN

Los leiomiomas cutáneos, descritos por Virchow en 1854, son tumores benignos poco frecuentes, formados por células musculares lisas.

La leiomiomatosis cutánea y uterina familiar o síndrome de Reed es una enfermedad hereditaria en la que se asocian múltiples leiomiomas en piel y útero. Se hereda de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Una variante de esta enfermedad se asocia a carcinoma renal, y es conocida como leiomiomatosis hereditaria múltiple y carcinoma de células renales (LHCCR).

Presentamos una paciente con leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple (síndrome de Reed), con buena respuesta al tratamiento con gabapentina (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(6): 468-472).

Palabras clave:

*leiomiomatosis cutánea
uterina múltiple, síndrome
de Reed.*

ABSTRACT

Cutaneous leiomyomas, are rare benign tumors formed by smooth muscle cells and were described by Virchow in 1854. Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis or Reed's syndrome is a rare autosomal dominant inherited condition associated with multiple skin and uterine leiomyomas.

A variant of this disease is associated with renal carcinoma, and it is known as hereditary leiomyomatosis and multiple renal cell carcinoma (LHCCR).

We present a patient with multiple cutaneous and uterine leiomyomas (Reed's syndrome) responsive to pain control with gabapentin (*Dermatol. Argent.*, 2012, 18(6): 468-472).

Keywords:

*cutaneous and uterine
leiomyomatosis multiple,
Reed's syndrome.*

Fecha de recepción: 04/09/2012 | Fecha de aprobación: 19/11/2012

¹ Residente de segundo año de Dermatología

² Residente de tercer año de Dermatología

³ Médica dermatóloga

⁴ Médico Anatómo-Patólogo y Citopatólogo . Prof. Adjunto de Anat. Patológica Facultad De Medicina Univ. Católica de Córdoba.

⁵ Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital San Roque, Servicio de Dermatología, Bajada Pucará 1900, CP 5000, Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Eliana Bruno Gil, eliana1510_5@hotmail.com

Caso clínico

Mujer de 51 años, consultó por múltiples lesiones dolorosas, localizadas en tronco, miembros superiores e inferiores de más de 30 años de evolución que aparecieron durante su adolescencia y aumentaron progresivamente en número y tamaño. Presentaba dos tías maternas, una prima y dos hijos varones con lesiones similares.

Al examen físico se observaron múltiples lesiones tumorales simétricas de bordes netos y superficie lisa, eritematoparduzcas, de 0,2 a 1 cm de diámetro; de distribución metamérica de D2 a D5, desde región escapular derecha a zona media del tórax anterior, que abarcaba mama homolateral (foto 1), con algunas lesiones aisladas en mama y mano izquierda, ambos brazos y muslos. Las mismas eran muy dolorosas a la presión, la exposición al frío y espontáneamente.

Se realizó biopsia de piel, en la que se observó epidermis conservada y proliferación dérmica de fibras musculares lisas sin atipias, dispuestas en fascículos entrelazados con bordes espiculados (foto 2).

-Tricómico de Masson: tinción roja de las fibras que componen el tumor (foto 3).

-Inmunohistoquímica: actina (+), desmina (+), S100 (-) (foto 4).

Se realizó diagnóstico histopatológico de leiomioma.

Estudios complementarios:

-Laboratorio: glóbulos rojos: 5.100.000/mm³, hematocrito 51%, hemoglobina 17,1 g/l. Resto s/p.

-Ecografía ginecológica y renal: dentro de parámetros normales.

-TAC de abdomen y pelvis con contraste: útero de aspecto miomatoso que impronta en la cúpula vesical con calcificaciones puntiformes. Cuello uterino globuloso. Riñones dentro de parámetros normales.

Con estos datos realizamos el diagnóstico de síndrome de Reed o leiomiomatosis cutánea y uterina familiar.

Se prescribieron dosis crecientes de gabapentina hasta llegar a 1.600 mg/día, sin presentar efectos adversos asociados y con remisión del dolor a los dos meses de su inicio. Tratamientos previos: extirpación de algunos tumores que no aliviaron los síntomas y limitaron la actividad diaria, lo que provocó depresión.

Se realizó control clínico del grupo familiar y ecografía abdominal a los portadores de leiomiomas cutáneos, hallándose miomas uterinos en una de las tías maternas y la prima, sin evidencia de afectación renal en ninguno de los miembros.

Comentarios

La leiomiomatosis cutánea y uterina familiar o síndrome de Reed, es una rara afección que asocia leiomiomas cutáneos y miomatosis uterina.



Foto 1. Lesiones tumorales eritematoparduzcas en tórax.

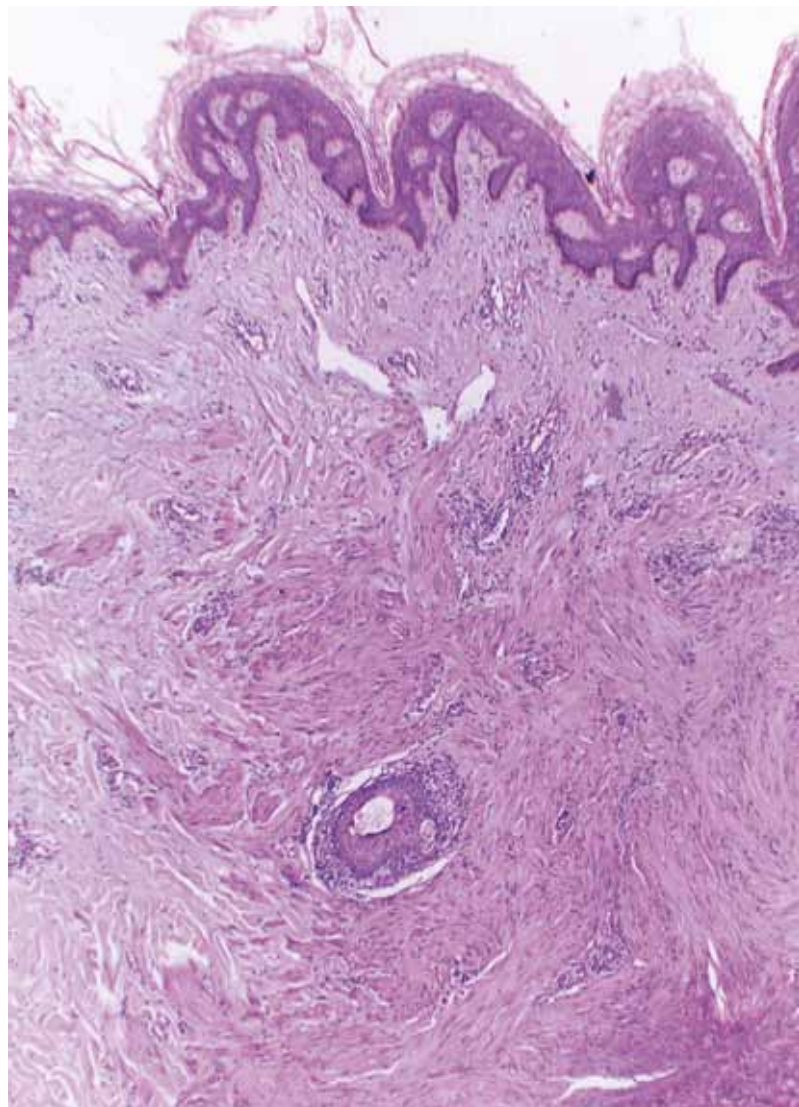


Foto 2. En dermis, proliferación de células musculares lisas sin atipias.

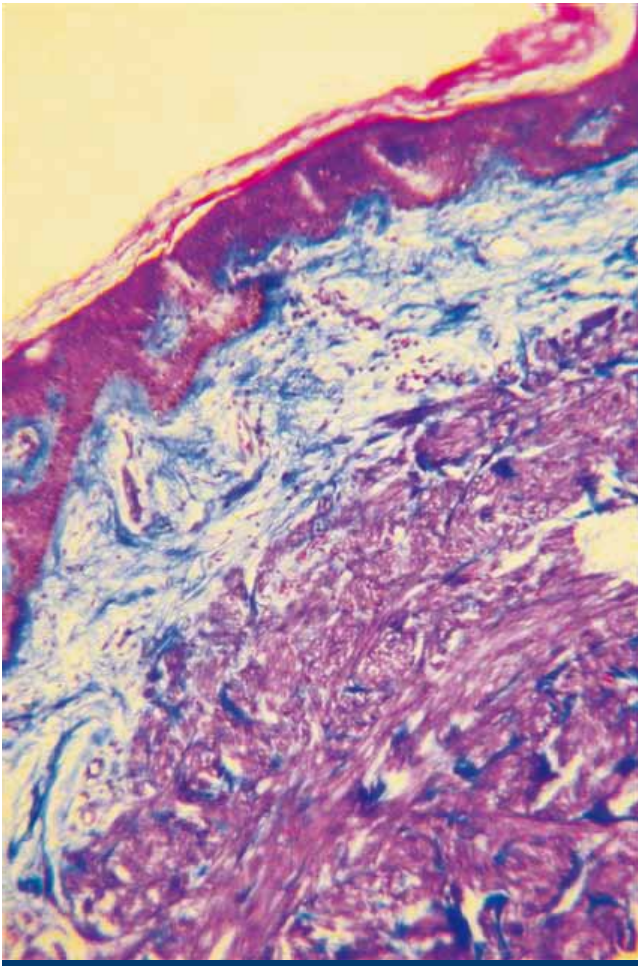


Foto 3. Tricrómico de Masson: tinción de rojo de fibras musculares lisas.

Se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia incompleta y fue descrita por Reed en 1973 (citado por Cairey-Remonay *et al.*).¹ Presenta mutaciones en el gen de la fumarato hidratasa (FH), situada en el brazo largo del cromosoma 1 (1q42-43).² Ésta es una enzima que participa en el ciclo de Krebs: cataliza la conversión de fumarato a malato en la matriz mitocondrial.^{3,4} La FH actúa como un gen de supresión tumoral, cuyas mutaciones provocan leiomiomas múltiples en piel y músculos.⁴ Los leiomiomas son tumores compuestos por fibras musculares lisas que de acuerdo con su origen se clasifican en: angioleiomiomas (derivados del músculo liso vascular), piloleiomiomas (derivados del músculo piloerector) y leiomiomas del músculo dartros (derivados del músculo liso genital).⁵

Usualmente afecta a mujeres entre la segunda y cuarta década de vida. Se manifiestan como pápulas y nódulos, eritematoparduzcos, de 2 a 20 mm de diámetro, que aparecen en cantidad variable (de aislados a cientos), con disposición agrupada, lineal o metamérica.^{1,3,6} Las extremidades son los

sitios más frecuentemente comprometidos, particularmente en superficies extensoras, seguida de tronco, cara y cuello. No hay casos comunicados de resolución espontánea.⁷

Pueden ser dolorosos en forma espontánea, a la palpación, exposición al frío o estrés emocional. La causa del dolor podría explicarse por la compresión de los filetes nerviosos que envuelven el tumor y por la contracción de las fibras musculares que lo conforman. El dolor es de intensidad variable, en algunos casos puede acompañarse de síntomas vagales y en otros más graves ha inducido al suicidio.⁷

Una variante de esta enfermedad se asocia a carcinoma renal, y es conocida como leiomiomatosis hereditaria múltiple y carcinoma de células renales (LHCCR).⁶ El más frecuente es el papilar tipo II, tiende a ser muy agresivo y provoca metástasis en el 50% de los pacientes. Se han descrito casos de carcinoma ductal de túbulos colectores renales, oncocitoma y cáncer de células claras.⁵ Esto motiva a realizar ecografías abdominales al paciente y sus familiares.

Los miomas uterinos pueden asociarse a poliglobulia, que es el aumento de la masa eritrocitaria (se considera absoluta si el hematocrito es mayor al 56% en mujeres),⁸ como en el caso presentado, debido a la secreción ectópica de eritropoyetina tumoral, que revierte al extirpar quirúrgicamente el mioma.^{1,9}

Se realizó interconsulta con el Servicio de Hematología y se decidió no realizar tratamiento quirúrgico ni flebotomía debido a que nuestra paciente no presentó síntomas. La ecografía gineco-obstétrica demostró ser un método de *screening* seguro y económico para hacer el diagnóstico de miomas uterinos subclínicos.⁶

La biopsia confirmó el diagnóstico. Histológicamente los piloleiomiomas son lesiones dérmicas pobremente circunscriptas que consisten en bandas entrelazadas de fibras musculares lisas con citoplasma eosinófilo y típico núcleo central en cigarro, intercaladas con variable cantidad de fibras colágenas.⁷ La tinción con tricrómico de Masson facilita la delimitación de las fibras musculares rojas del colágeno teñido verde-azulado.⁹ En caso de duda, puede realizarse inmunomarcación con actina y desmina para confirmar el origen muscular liso.⁹

Los leiomiomas deben diferenciarse de dermatofibromas, quistes epidérmicos, neurofibromas, nevus intradérmico, angioliomas, tumores glómicos, espiroadenoma ecrino y lipomas.^{6,9}

El tratamiento depende del número de lesiones y de los síntomas. Si las lesiones son escasas, puede realizarse escisión quirúrgica, pero cuando son numerosas, el manejo es difícil porque se asocia a recurrencias.^{5,9} La crioterapia y electrocoagulación mostraron escasos beneficios.⁹ Christenson, Smith y Arpey describieron el

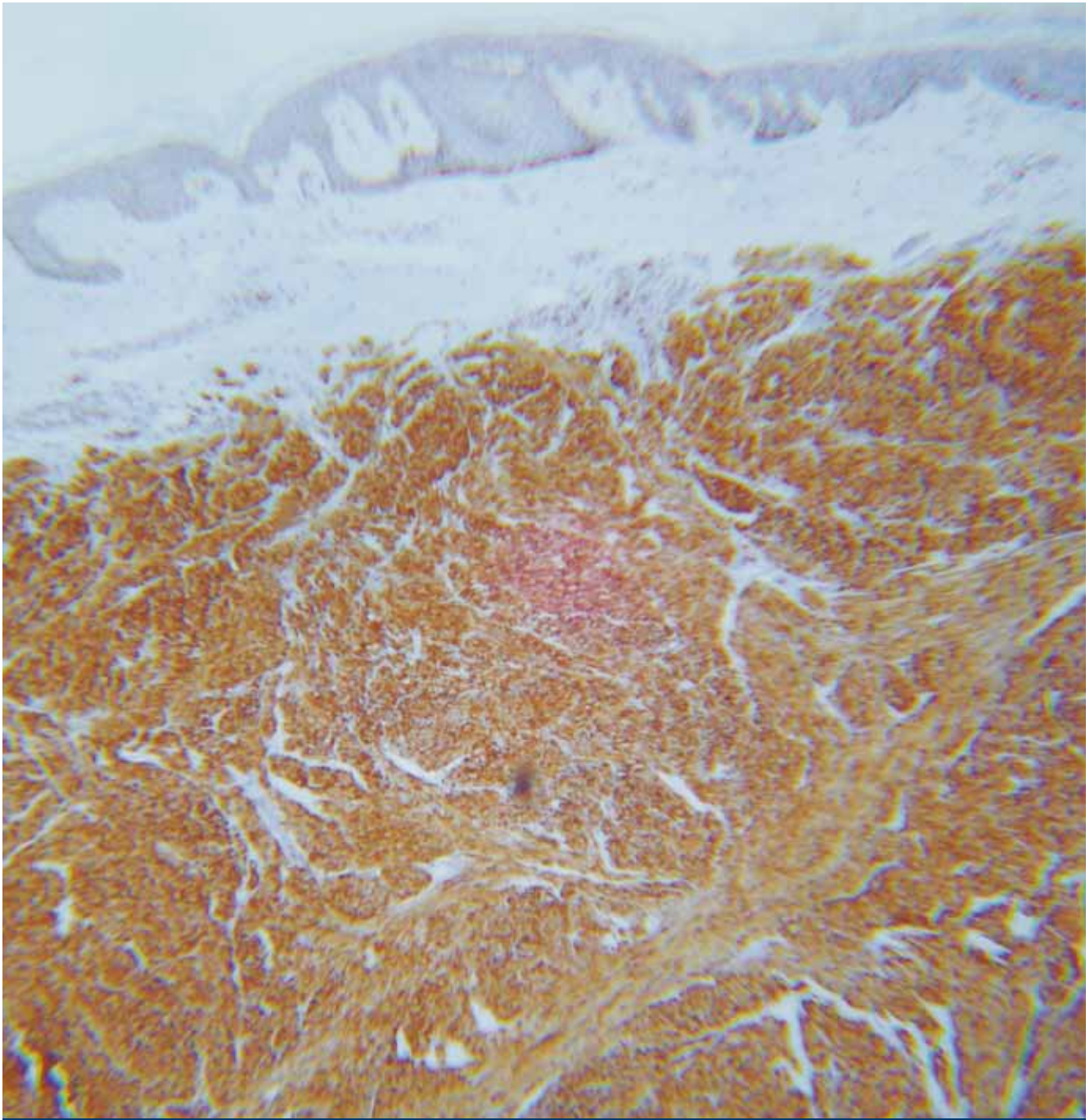


Foto 4. Inmunohistoquímica positiva para Actina .

uso de láser ablativo de dióxido de carbono que alivió el dolor a los 9 meses de realizado el tratamiento.¹⁰ Para el tratamiento del dolor, medicamentos como nitroglicerina oral (relajante de músculo liso), nifedipina (bloqueador de los canales cálcicos) y fenoxibenzamina (bloqueante-adrenérgico), solos o combinados, han sido utilizados con éxito limitado.^{7,9} La gabapentina es una droga usada para el manejo del dolor neuropático, que

mantiene el balance entre la excitación y la inhibición requerida para la función normal del circuito neural.^{11,12} En el sistema nervioso central bloquea los canales de calcio, por lo que tiene un rol importante en el tratamiento de múltiples tumores dolorosos, en particular de piloleiomomas.¹³ Elegimos esta droga por ser relativamente segura, con efectos colaterales leves (fatiga, cefalea y mareos), que tienden a remitir con

la mantención del tratamiento en el tiempo.¹¹

El camuflaje con cosméticos y evitar la exposición al frío son medidas útiles usualmente requeridas.⁴

Bibliografía

1. Cairey-Remonnay S., Salard D., Algros M., Laurent R. Léiomyomes cumanés multiples familiaux, *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2003, 130: 1017-1020.
2. Marque M., Avril M., Bressac de Pailleters B., Guillot B. et ál. Léiomyomatosis familiares cutáneas et uterinas, *Ann. Dermatol. Venerol.*, 2008, 135, 612-616.
3. Rongioletti F., Fausti V., Ferrando B., Parodi A. et ál. A Novel missense mutation in fumarate hydratase in an Italian patient with a diffuse variant of cutaneous Leiomyomatosis (Reed's Syndrome), *Dermatology*, 2010, 221: 378-380.
4. Alam N., Rowan A., Wortham N., Pollard P. et ál. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency, *Hum. Mol. Genet.*, 2003, 12: 1241-1252.
5. Badeloe S., Frank J. Clinical and molecular genetic aspects of hereditary multiple cutaneous leiomyomatosis, *Eur. J. Dermatol.*, 2009, 19: 545-551.
6. Afrina A., Barclay E., Rowan A., Tyrer J. et ál. Clinical features of multiple cutaneous and uterine Leiomyomatosis, *Arch. Dermatol.*, 2005, 141: 199-206.
7. Spelta M., Gavazza S., Zeitlin E., Azcune R. Leiomyomatosis cutánea y uterina: síndrome de Reed, *Dermatol. Argent.*, 2005, 11: 199-202.
8. Rivas Pollmar I., Romero Fernández E., Martín Salces M., Hernández Navarro F. Protocolo diagnóstico de las eritrocitosis, *Medicine*, 2008, 10: 1375-1376.
9. Holst V., Junkins J., Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: Clinical features, histologic findings, and treatment options, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 46: 477-490.
10. Christenson L.J., Smith K., Arpey C.J. Treatment of multiple cutaneous leiomyomas with CO2 laser ablation. *Dermatol. Surg.*, 2000, 26: 319-322.
11. Alam M., Rabinowitz A., Engler D. Gabapentin treatment of multiple piloleiomyoma-related pain, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 46: 27-29.
12. Ramamoorthi K., Lin Y. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders, *Trends in Mol. Med.*, 2011, 17: 8.

DERMATÓLOGOS JÓVENES



MITOS Y VERDADES

LES y anticoncepción

Soledad Giulodori y Nuria Villaverde



1) El riesgo de eventos trombóticos se encuentra aumentado en todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con anticonceptivos orales (ACO).

Bernier M., Mikaeloff Y., Hudson M., Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus, *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 61: 476-481.

MITO: El uso de anticonceptivos orales se asocia con aumento del riesgo de eventos trombóticos en pacientes con LES que presentan de forma concomitante trombofilia adquirida/genética y es mayor durante el primer año de uso.¹

Se debe evitar su uso en mujeres con LES y anticuerpos antifosfolipídicos positivos por su relación con el desarrollo de trombosis.²

2) Existe mayor incidencia de lupus eritematoso sistémico en pacientes con anticonceptivos orales de tipo combinado (estrógenos + progesterona).

Sánchez Guerrero J., Uribe A, Giménez Santana L, Mestanza Peralta M. et ál. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus, *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353: 2539-49.

MITO: El uso de anticonceptivos combinados de primera y segunda generación con 50 microgramos de etinilestradiol tiene mayor riesgo de presentar LES. En cambio, los de tercera generación, que contienen dosis menores a 30 microgramos, no se asocian a dicho riesgo. Esto se observa en los tres primeros meses de uso e inicio reciente y no sucede en pacientes con tratamiento prolongado.¹

3) La indicación de anticonceptivos orales (ACO) en pacientes con lupus se encuentra directamente relacionada con la actividad de la enfermedad.

Duarte C., Ines L. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: what should we advise to our patients? *Acta Reumatol. Port.*, 2010, 35: 133-140.

VERDAD: Los anticonceptivos orales no incrementan el riesgo de rebrote en pacientes con enfermedad inactiva o estable. No existen estudios que describan su uso en períodos de actividad. Se deben considerar además otros factores: tabaquismo, historia de trombosis arterial/venosa y altos títulos de anticuerpos antifosfolipídicos, entre otros.³