



Instituto de Dermatologia

Prof. Rubem David Azulay

Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Leiomiomas cutâneos: muito além da pele.

- Thiago Sebold
- Stephanie Pastrana
- Isabella Cotta
- Marcela Benez
- Daniel Obadia
- Felipe Aguinaga

Chefia: Dr. David Rubem Azulay



CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO: 32 anos, feminino, natural e residente no Rio de Janeiro/RJ, servidora pública;

QP: "bolinhas no corpo“;

HDA: Paciente refere que há cerca de 3 anos iniciou com pápulas, algo rosadas e agrupadas, no abdome, tórax e posterior surgimento de lesões semelhantes também nos MMII e MMSS. Percebe algum desconforto quando se expõe aos extremos de temperatura e que as mesmas ficam mais evidentes com a sudorese. Nega dor, prurido ou outros sintomas;

HPP: miomatose uterina. Medicamentos: Rubia® - Desogestrel

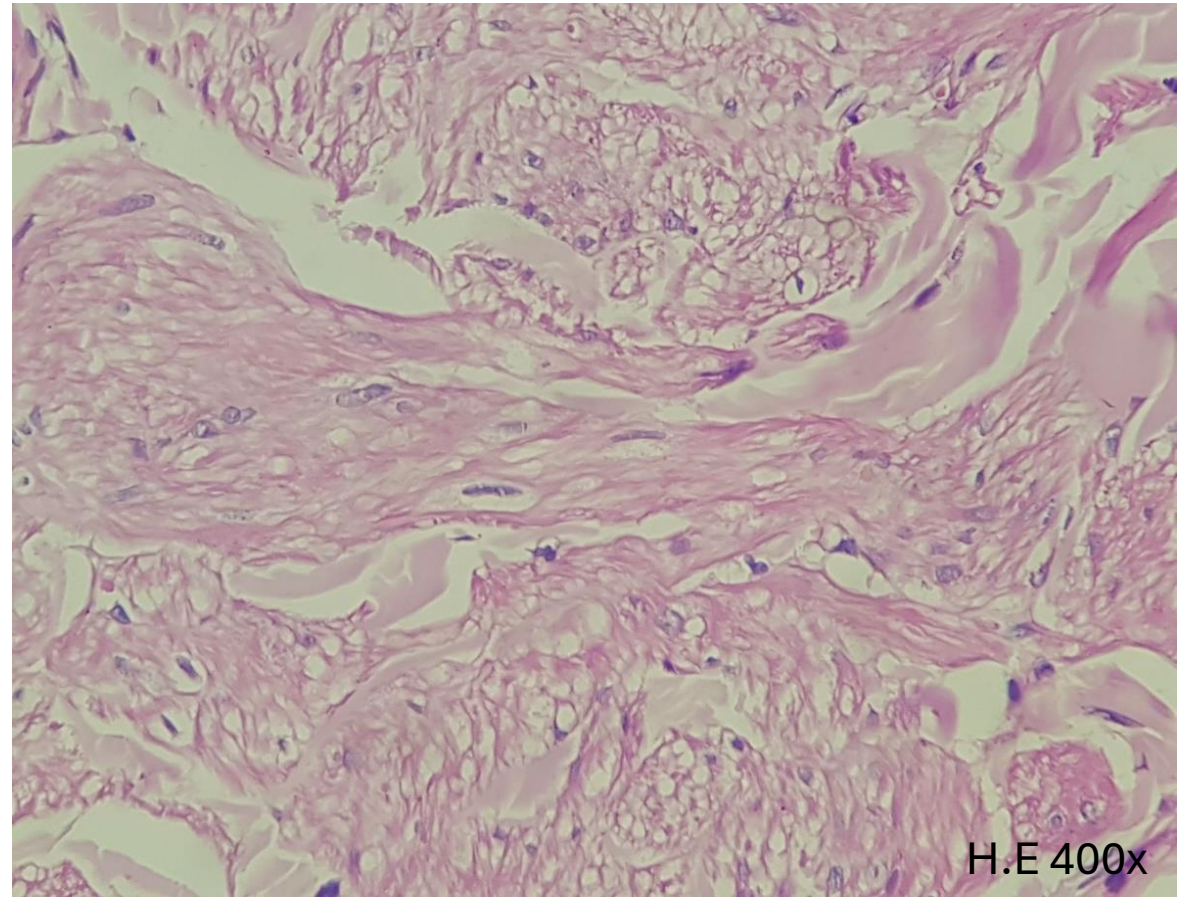
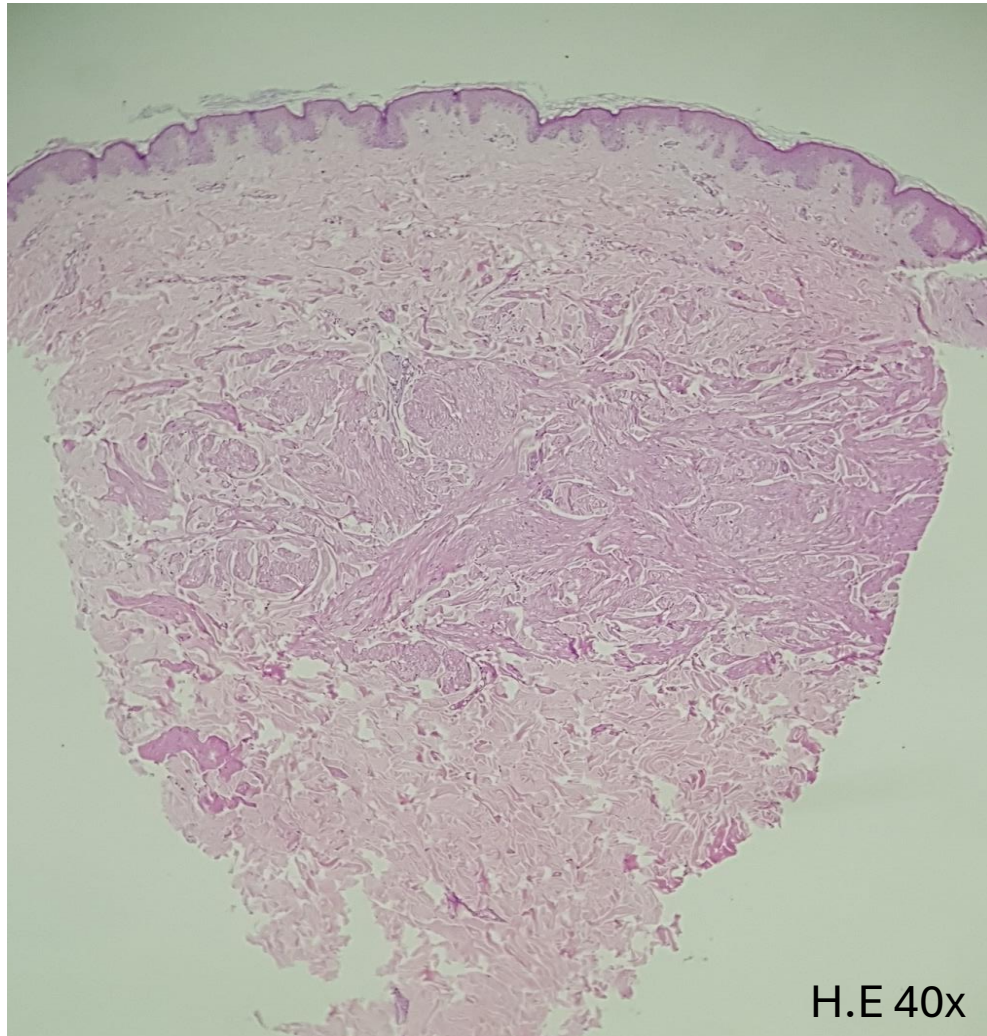
HFAM: mãe e irmã com miomatose uterina e submetidas a histerectomia;

HSOC: tabagismo e etilismo: nega;





ANATOMOPATOLÓGICO



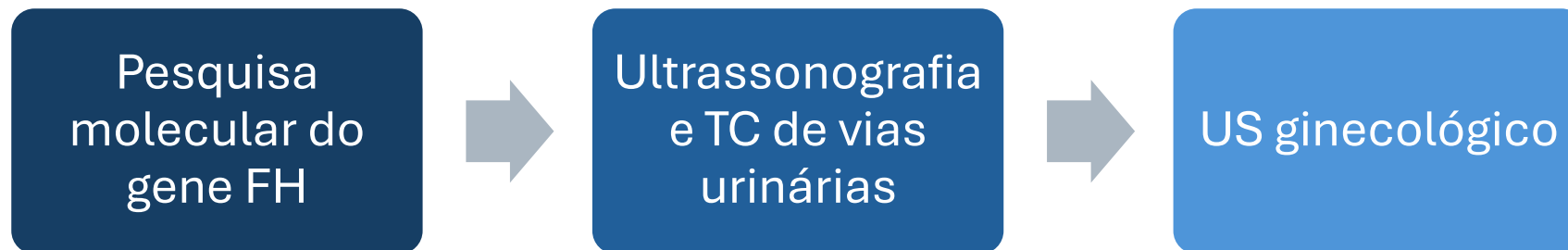
Proliferação de feixes de células musculares lisas na derme, dispostas longitudinal e transversalmente. Sem evidência de mitose, necrose ou atipias.



Frente a uma paciente do sexo feminino com leiomiomas cutâneos o que devemos perguntar?

Estudo anatomopatológico compatível com
Leiomiomas cutâneos + história pessoal e familiar
de miomatose uterina = **SÍNDROME DE REED**

CONDUTA:



EXAMES COMPLEMENTARES

US de aparelho urinário 17/04/23: bexiga com boa distensibilidade. Apresenta forma, contornos e espessura da parede normais. Rins tópicos com contornos e ecotextura habitual. Rim direito medindo 105x48x59mm. Rim esquerdo medindo 109x52x61mm. Não há evidências de cálculos ou dilatação do sistema coletor.

US transvaginal de 21/03/23: útero AVF, **contornos irregulares e textura miometrial heterogênea, apresentando nódulos miomatosos**, os maiores em parede anterior, coalescentes, intramurais e submucosos, medindo 9x5,7cm com o conjunto, parede anterior/fundo, subseroso, medindo 3,6x3,6cm e parede posterior do colo, intramural e subseroso, medindo 4,5x3cm. Medidas uterinas 10x9,3x8,6cm. Endométrio 0,62cm. OD volume 10,8c3; OE volume 9,1cm. Ausência de líquido livre na cavidade.

Exames Laboratoriais de 21/03/23: Hb 13,8; Ht 39,4; Leuco 5330; Plaquetas 163000; TGO 10; TGP 10; BD 0,16; BI 0,22; BT 0,38; GGT 21; FA 51; CT 217; TG 115; HDL 49; LDL 145; GJ 83; HbA1c 5,0%; insulina 10; TSH 0,83; T4 1,4; Anti peroxidase tireoidiana <34; Anti tireoglobulina 15; Anti TRAB 1,0; b12 487; prolactina 19; testosterona 17; testosterona livre 8,4; SHBG 47; 25OHD 23; progesterona 27; LH 6,2; FSH 7,5; estradiol 3,7.

EXAMES COMPLEMENTARES

TC DE VIAS URINARIAS

Técnica:

Realizada aquisição volumétrica de dados antes e após a administração endovenosa de meio de contraste iodado não iônico e posteriormente realizadas reconstruções coronais.

Análise:

Fígado de contorno regular e dimensões normais, com parênquima apresentando valores normais de densidade.

Ausência de dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas.

Vesícula biliar normodistendida, sem alterações.

Baço homogêneo, de dimensões normais. Pequeno baço acessório junto ao órgão principal.

Pâncreas e adrenais sem alterações.

Rins tópicos, de contornos regulares, com parênquima de espessura preservada e nefrograma homogêneo, eliminando o meio de contraste simetricamente e em tempo fisiológico.

Ausência de sinais de hidronefrose ou evidências de cálculos.

Aorta e artérias ilíacas de curso e calibre normal.

Bexiga distendida, sem evidências de lesões parietais.

Não se evidenciam linfonodomegalias.

Gordura mesorretal e fossas ísquio-retais preservadas.

Pequena quantidade de líquido livre na pelve.

Útero aumentado de volume, com contorno lobulado e impregnação heterogênea pelo contraste, de aspecto miomatoso. A critério clínico correlacionar com estudo específico.

NA GENÉTICA MÉDICA...



- ➡ Realizado exame de pesquisa de mutação do gene FH;
- ➡ Consulta e aconselhamento genético.

TESTE GENÉTICO

RESULTADO

Foi identificada uma variante patogênica, em heterozigose, no gene *FH*.

ACHADOS COMPLEMENTARES

Não foram identificadas variantes de significado clínico indeterminado (VUS).

Não foram identificadas variações em número de cópias (CNVs).

VARIANTES IDENTIFICADAS

- SNV

Gene	Posição cromossômica	Variante	Zigossidade	Classificação
<i>FH</i>	chr1: 241.680.471	NM_000143.4: c.267+1_267+10del	heterozigose (57,82%)	patogênica





Acta Dermatovener (Stockholm) 53: 409–416, 1973

CUTANEOUS LEIOMYOMATA WITH UTERINE LEIOMYOMATA

William B. Reed, Ralph Walker and Richard Horowitz

From the Department of Dermatology, St. Joseph's Hospital, Burbank, Calif., USA



Fig. 4. Large leiomyomas on both arms in the brother.

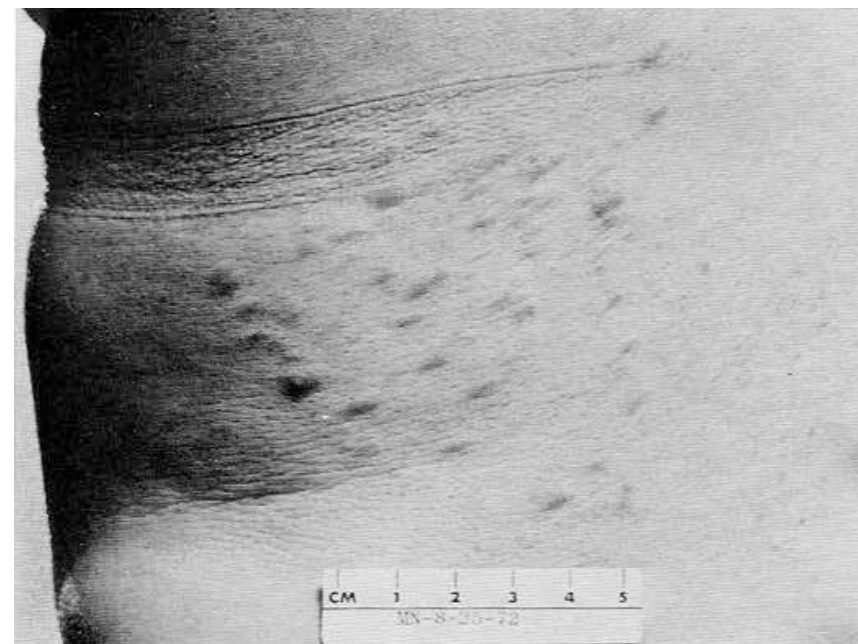


Fig. 8. Leiomyomas of the abdomen. These lesions are slightly uncomfortable despite tight-fitting clothing.

SÍNDROME DE REED

DEFINIÇÃO:

A **leiomiomatose cutânea e uterina múltipla (MCUL)** é uma doença hereditária autossômica dominante rara, na qual os pacientes desenvolvem **múltiplos leiomiomas cutâneos e uterinos**.

Gerada por variantes patogênicas da fumarato hidratase (FH) no cromossomo 1q42.

Cerca de 14% a 30% também desenvolvem **carcinomas de células renais** unilaterais, solitários e agressivos (geralmente papilares tipo 2).

Assim também chamada de síndrome de **Leiomiomatose Hereditária e Carcinoma de Células Renais (HLRC)**.

HLRCC é caracterizado pelo desenvolvimento de até três tipos de tumores:

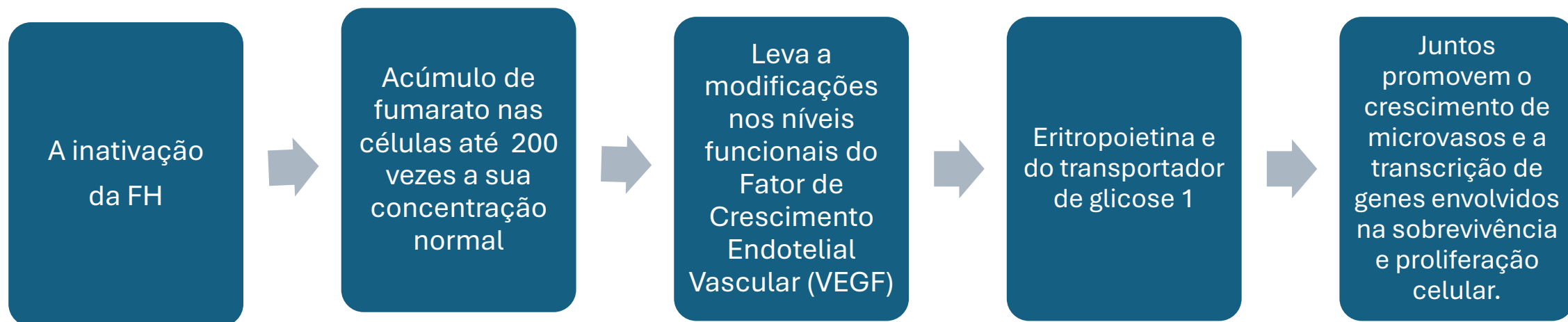
- 1. Os piloleiomiomas cutâneo** aparecem primeiro, por volta dos 40 anos, como pápulas ou nódulos da cor da pele ou marrom-rosados, muitas vezes causando dor, desencadeada por frio, pressão ou estresse. Eles comumente ocorrem no tronco, extremidades e ocasionalmente na face, muitas vezes agrupados, mas com configurações variadas;
- 2. Leiomiomas uterinos:** observados em 70% a 98% das pacientes do sexo feminino e geralmente antes da quarta década de vida. Idade média de aparecimento aos 30 anos. Raramente leiomiossarcomas;
- 3. Carcinoma papilar de células renais tipo 2:** ocorre em cerca de 20% dos pacientes, em média aos 46 anos.

A maioria dos pacientes é assintomática ou queixava-se de hematúria ou dor lombar.

ETIOPATOGENIA

O gene da fumarato desidrogenase (*FH*) está localizado no cromossomo 1. Nas células normais, o FH está localizado nas mitocôndrias e no citosol e catalisa o fumarato em malato.

A enzima FH participa do ciclo de Krebs, promovendo a transformação do fumarato em L-malato.





O mecanismo exato de como essas mutações levam a tumores do músculo liso permanece obscuro.

A prevalência da Leiomiomatose Hereditária e Carcinoma de Células Renais é **desconhecida**, acometendo cerca de **200 famílias em todo o mundo**, sem predileção por sexo e mais comum no leste europeu, sendo, portanto, rara.

São descritos com **> 150 mutações diferentes**.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA HLRCC

Para confirmar um diagnóstico, o **critério maior ou dois ou mais critérios menores** devem ser atendidos:

CRITÉRIO PRINCIPAL

- Múltiplos piloleiomiomas cutâneos confirmados por biópsia.

CRITÉRIOS MENORES

- Tratamento cirúrgico de leiomiomas sintomáticos antes dos 40 anos de idade. Embora os leiomiomas uterinos sejam bastante comuns na população em geral, os pacientes com HLRCC podem necessitar de cirurgia antes de atingirem os 30 anos de idade;
- Carcinoma de células renais tipo 2 antes dos 40 anos de idade;
- Ter familiar de primeiro graus com um dos critérios acima.

RASTREAMENTO E TRATAMENTO

- **Não existe terapia eficiente;**
- Pacientes devem ser submetidos a exames anuais e pequenos tumores renais devem ser removidos cirurgicamente;
- O tratamento dos leiomiomas cutâneos inclui excisão cirúrgica, criocirurgia e ablação com laser de dióxido de carbono;
- A dor pode ser controlada com nifedipina, fenoxibenzamina, nitroglicerina, gabapentina e analgésico tópico ou injeção de toxina botulínica tipo A;
- **Não existe consenso quanto ao melhor meio de rastreamento, porém se sugere TC ou RNM de rins anual.**

OBJETIVOS DA APRESENTAÇÃO

- Lembrar da importância do Dermatologista no diagnóstico de doenças com repercussão sistêmica;
- Apresentar um caso de Síndrome de Reed como doença rara, suas repercussões além da pele, principalmente no contexto do carcinoma renal;
- Destacar a importância da consulta e aconselhamento genético na Síndrome de Reed para o paciente e familiares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González-Guerra E, Conde Taboada A, Cortés Toro JA, López Bran E, Pérez Segura P. Dermatologists might be the first to suspect hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *An Bras Dermatol.* 2023 Sep-Oct;98(5):696-698. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.023. Epub 2023 May 23. PMID: 37230921; PMCID: PMC10404549.
2. Bhanja DB, Sil A, Sikder B, Chandra A. Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: Reed's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2024 Feb 27;17(2):e258509. doi: 10.1136/bcr-2023-258509. PMID: 38417936; PMCID: PMC10900349.
3. Reed WB, Walker R, Horowitz R. Cutaneous leiomyomata with uterine leiomyomata. *Acta Derm Venereol.* 1973;53(5):409-16. PMID: 4127477.
4. Scharnitz T, Nakamura M, Koeppe E, Henry ML, Lowe L, Else T, Cha KB. The spectrum of clinical and genetic findings in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) with relevance to patient outcomes: a retrospective study from a large academic tertiary referral center. *Am J Cancer Res.* 2023 Jan 15;13(1):236-244.
5. Gupta G, Sudan R, Mushtaq S. Multiple Cutaneous and Uterine Leiomyomatosis with Renal Involvement: Report of a Rare Association. *Indian J Dermatol.* 2018 Jan-Feb;63(1):73-75. doi: 10.4103/ijdr.IJD_355_17. PMID: 29527031; PMCID: PMC5838760.

6. Jardim-Messeder D, Cabreira-Cagliari C, Rauber R, Turchetto-Zolet AC, Margis R, Margis-Pinheiro M. Superfamília da fumarato redutase: Um grupo diversificado de enzimas cuja evolução heterozigota para o estabelecimento de diferentes vias metabólicas. *Mitocôndria*. 2017; 34 :56–66.
7. Bayley JP, Launonen V, Tomlinson IP. Banco de dados de mutações FH: um banco de dados on-line de mutações da fumarato hidratase envolvidas na síndrome tumoral MCUL (HLRCC) e na deficiência congênita de fumarase. *BMC Med Genet*. 2008; 9:20 . <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-20>. PMID:18366737 PMCID:PMC2322961.
8. Koch A, Schönlebe J, Vojvodic A, Lotti T, Wollina U. Multiple Cutaneous Leiomyomas with Uterus Myomatosis (MCUL) - Two Case Reports and One New Mutation of FH Gene. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jul 30;7(18):3026-3029. doi: 10.3889/oamjms.2019.625. PMID: 31850115; PMCID: PMC6910784.
9. Patel VM, Handler MZ, Schwartz RA, Lambert WC. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome: An update and review. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):149-158.
10. Catarina T, Quental MS, Brandão JR, Silva-Ramos M. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer-Recognizing Patterns May Save Lives. *J Kidney Cancer VHL*. 2022 May26;9(2):27-31.
11. Azulay, RD; Azulay, DR; Azulay- Abulafia, L. *Dermatologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.



OBRIGADO!