

# Síndrome de Reed, presentación clínica inusual.

ADA BRIZUELA, LIBIA JIMÉNEZ, ELDA GIANANTE, ELIZABETH BALL.

---

### Resumen

El síndrome de Reed es un trastorno autosómico dominante de penetrancia incompleta, más frecuente en mujeres entre la segunda y cuarta décadas de la vida, se caracteriza por leiomiomas cutáneos de carácter hereditario y leiomiomas uterinos en las mujeres. Existe una variante de este síndrome asociada a carcinoma de células renales y en este grupo de pacientes se ha identificado la mutación del gen que codifica la fumarato hidratasa. Clínicamente, los leiomiomas se caracterizan por pápulas o nódulos con color de piel, marrones o rojos. El tratamiento se basa en extirpación quirúrgica cuando son pocas lesiones y manejo del dolor cuando son múltiples. Se presenta el caso de una paciente femenina quien cursa con leiomiomas uterinos y múltiples leiomiomas cutáneos eritematosos y algunos de aspecto xantocrómicos, siendo esta última característica una presentación clínica inusual no reportada en la literatura revisada.

**Palabras clave:** *Síndrome de Reed, leiomiomas, piloleiomiomas, fumarato hidratasa*

### Reed's Syndrome, Unusual Clinical Presentation. About a Case

#### Abstract

Reed's syndrome is an autosomic, dominant, of incomplete penetrance, syndrome, more frequent among women between the second and fourth decade of life. It is characterized by hereditary cutaneous leiomyomas, and uterine leiomyomas in women. There is a variant of this syndrome associated to renal cell cancer, and in this group of patients a mutation of the gene which codifies fumarate hydratase has been identified. Clinically, leiomyomas are characterized by papules or nodules with skin, brown or red color. Treatment is based on surgical excision when there are few lesions, or management of pain when they are multiple. We present the case of a female patient who presents uterine leiomyomas and multiple erythematous cutaneous leiomyomas, some with a xanthochromic aspect. This last characteristic constitutes an unusual clinical presentation, not reported in the literature consulted.

**Key words:** *Reed's syndrome, leiomyomas, piloleiomyomas, fumarate hydratase*

### Introducción

La leiomiomatosis cutánea fue descrita en 1958 por Klopfer. En 1973 se observa asociación de leiomiomas cutáneos con leiomiomas uterinos/leiomiomasarcoma, acuñándose el nombre de leiomiomatosis uterina y cutánea múltiple o síndrome de Reed. Este es un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta poco frecuente, de carácter hereditario o familiar. Una pequeña proporción de familias con síndrome de Reed tiene asociación con cáncer renal papilar tipo II, la mayoría de estos pacientes tienen mutación del gen que codifica la fumarato hidratasa. Se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, clínicamente se observan pápulas o nódulos firmes con color de piel, rojas o marrones que pueden ser únicas o múltiples, asociadas a dolor neuropático en la mayoría de los casos. A continuación se describe un caso clínico que presentó pápulas de aspecto xantocrómicos. Esta presentación clínica de aspecto xantocrómico no ha sido previamente reportada en la literatura.

---

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.  
Autor de correspondencia  
Dra Ada Brizuela  
brizuelaada@gmail.com

**Caso clínico**

Paciente femenina de 45 años de edad, natural y procedente de Maracay, con antecedente personal de leiomiomatosis uterina en la tercera década de vida que ameritó hysterectomía. Hermano, abuelo y primos maternos con leiomiomas cutáneos. Consulta por presentar múltiples pápulas eritematosas dolorosas, localizadas en tronco posterior. Recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos sin mejoría clínica. Al examen físico, múltiples pápulas dolorosas, infiltradas, eritematosas, algunas de aspecto xantocrómico, redondas u ovaladas, de tamaño variable, localizadas en brazo izquierdo y tronco posterior, muchas de ellas confluyen para formar placas irregularmente ovaladas. (Figuras 1-3)



**Figura 1.**  
Pápulas eritematosas que confluyen para formar placas irregularmente ovaladas

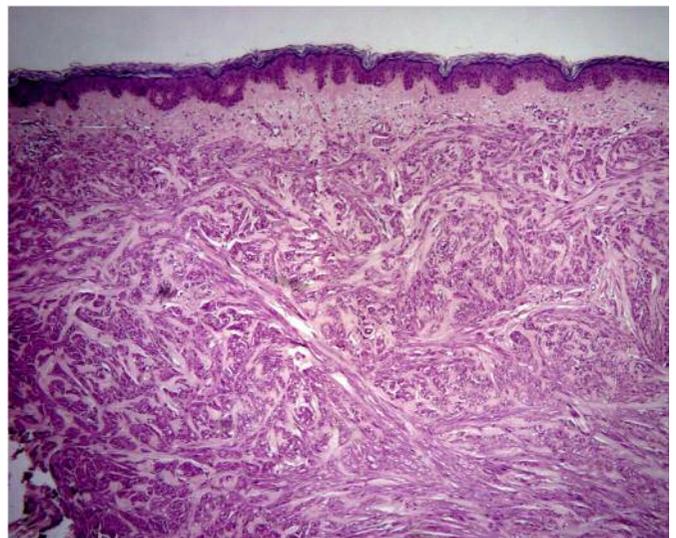


**Figura 2.**  
Pápulas de aspecto xantocrómico



**Figura 3.**  
Pápulas eritematosas infiltradas

Tomando en cuenta las manifestaciones clínicas y antecedentes familiares se plantea el diagnóstico de leiomiomas cutáneos múltiples. Se realiza estudio histopatológico en el cual se observa una epidermis rectificada, banda de Grenz sub-basal, dermis papilar y media ocupada por tumor de contorno irregular y bien delimitado, formado por haces cortos de células fusiformes con vacuolas perinucleares. Con tinción tricrómica de Masson: coloración roja de los núcleos de las células fusiformes, identificándose como leiomioma cutáneo. En el estudio inmunohistoquímico se observó positividad de las células tumorales para actina de músculo y calponina (Figuras 4-8). Se realizó ecosonograma pélvico que reportó leiomiomas uterinos. En vista de la coexistencia de leiomiomas cutáneos y uterinos, se diagnostica a la paciente con síndrome de Reed. En los estudios radiológicos de las vías renales, no se encontraron alteraciones. Debido al número de lesiones se inició tratamiento para control del dolor a base de pregabalina, antiinflamatorios no esteroideos, clonidina y deflazacort, con mejoría de la sintomatología.



**Figura 4.** H/E 4 X. Tumor formado por haces de células fusiformes.

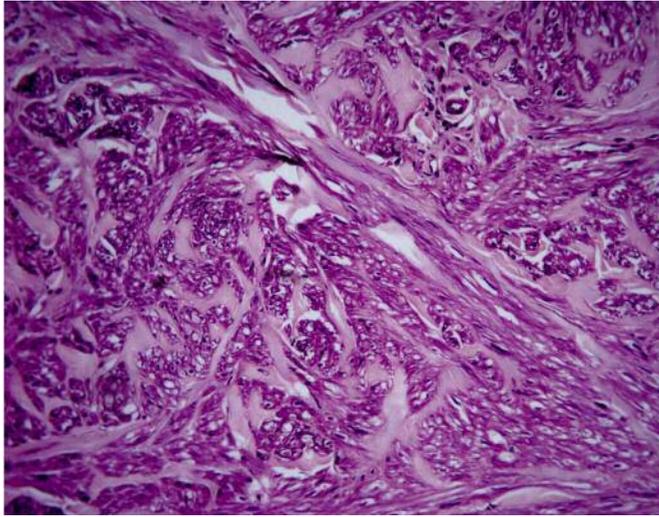


Figura 5. H/E 20X. Haces irregulares de células fusiformes con vacuoladas perinucleares.

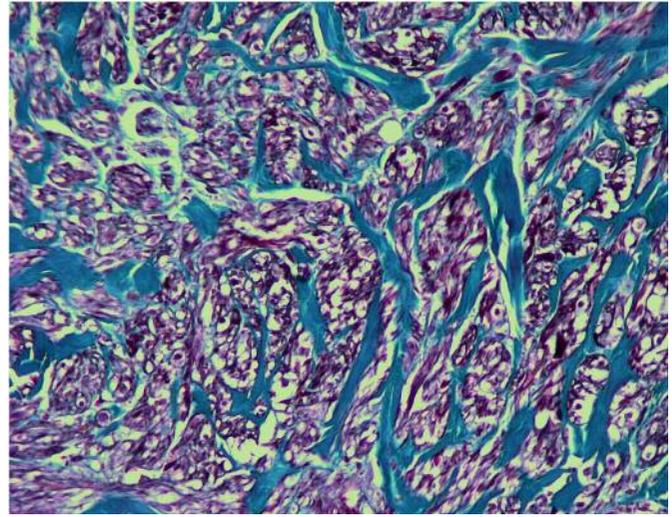


Figura 6. Tricrómico de Masson 20X. Células tumorales de color rojo indicando que se trata de células de músculo liso

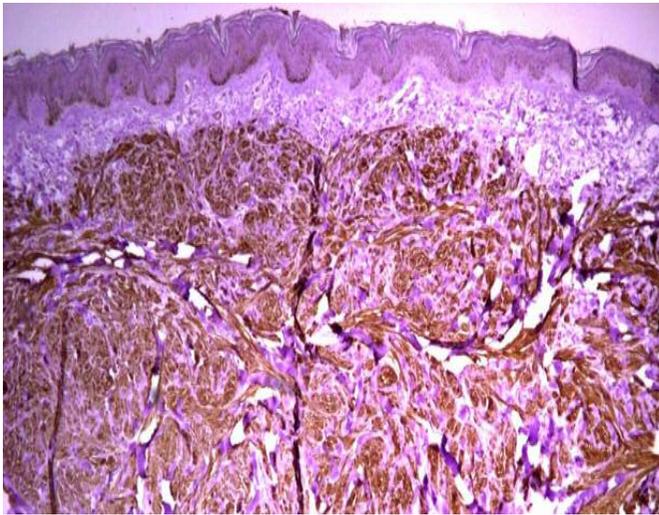


Figura 7. Inmunohistoquímica: positividad de las células tumorales para calponina. 4x

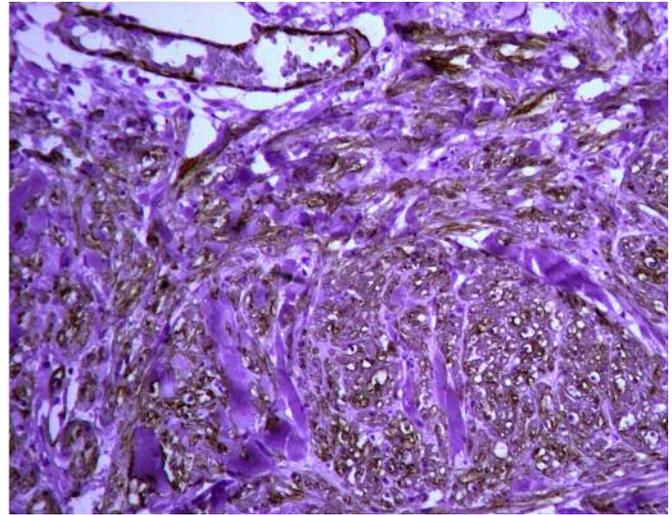


Figura 8. Inmunohistoquímica: positividad de las células tumorales para actina del músculo liso. 10X

### Discusión

El síndrome de Reed, es un desorden autosómico dominante hereditario de penetrancia incompleta<sup>1</sup>, caracterizado por leiomiomas cutáneos tipo piloleiomiomas en ambos sexos y leiomiomatosis uterina en el caso de las mujeres. Los piloleiomiomas son tumores raros constituidos por fibras de músculo liso que se originan del músculo piloerector, siendo más frecuente en mujeres entre la segunda y cuarta década de vida. Clínicamente se manifiestan como pápulas o nódulos con color de piel, marrones o rojas, firmes, redondas u ovaladas, únicas o múltiples; la mayoría de los pacientes se presentan con lesiones múltiples. El tamaño es variable, usualmente son pequeñas, localizadas principalmente en cara, tronco y extremidades<sup>2</sup>. El presente caso cursó con

lesiones múltiples tipo pápulas eritematosas en tronco y extremidades, como ha sido descrito por la mayoría de los autores<sup>3-5</sup>. Sin embargo, el aspecto xantocrómico de las lesiones observado en esta paciente no ha sido reportado en la literatura.

Los leiomiomas son tumores dolorosos, el dolor es de carácter neuropático, y ocurre en cerca del 90 % de los pacientes. El dolor puede ser causado por contracción de las fibras musculares que constituyen el tumor, debido principalmente a incremento del calcio citoplasmático, o a compresión de los nervios cutáneos por el tumor. Puede ser espontáneo o producto de traumatismo y es agravado por contacto con objetos o exposición al frío. En algunos casos, el dolor es tan intenso que tiene un impacto negativo en la

calidad de vida y en muchas ocasiones es el motivo de consulta<sup>1,2,4</sup>. Nuestra paciente presentaba dolor espontáneo de carácter neuropático, con sensación de ardor y hormigueo, que fue su motivo de consulta.

Los leiomiomas uterinos son los tumores benignos más frecuentes del tracto genital femenino y en el síndrome de Reed usualmente aparecen antes de la cuarta década de vida, siendo causa de menorragia y dolor pélvico, por lo que en muchos casos es necesario realizar histerectomía a temprana edad<sup>6-7</sup>. Nuestra paciente presenta leiomiomas uterinos diagnosticados desde la tercera década de vida, que sin embargo eran asintomáticos y no han requerido tratamiento quirúrgico.

Se han descrito dos tipos de síndrome de Reed: el tipo 1 tiene una distribución de lesiones en un solo segmento corporal y en el tipo 2 las lesiones tienen una distribución segmentaria más pronunciada, superpuesta con un fenotipo no segmentario<sup>8</sup>. La distribución de las lesiones en nuestra paciente corresponde al tipo 2. En algunas familias el síndrome de Reed también puede estar asociado a cáncer de células renales; esta observación fue realizada por Launonen en el año 2001. El síndrome de Reed asociado a cáncer renal puede afectar a individuos de cualquier raza o etnia pero es más común en el sureste europeo. En el año 2002 se encontró en estos pacientes mutación del gen que codifica la fumarato hidratasa (FH), una enzima del ciclo de Krebs que convierte la fumarato a malato. Las mutaciones heterocigotas compuestas y homocigotas de este gen causan deficiencia de la FH; este gen es considerado un gen supresor de tumores en las personas que cursan con síndrome de Reed asociado a cáncer renal. El mecanismo exacto por el cual la mutación de este gen promueve la tumorigénesis es desconocido<sup>1,9,10,11</sup>. Nuestra paciente no tuvo evidencia clínica ni paraclínica de tumor renal, sin embargo no fue posible realizar el estudio molecular para la detección de mutaciones en dicho gen.

El diagnóstico se realiza mediante las manifestaciones clínicas, estudio histológico donde el tumor ocupa dos tercios superiores de la dermis: puede estar bien circunscrito pero es más frecuente que sea un tumor de contornos difusos. Se debe realizar ecosonograma pélvico en búsqueda de leiomiomas uterinos y finalmente estudios para descartar neoplasia renal. Las opciones terapéuticas varían dependiendo de la localización, el número de lesiones y los síntomas asociados. Las lesiones únicas se pueden extirpar, sin embargo la tasa de recurrencia es alta y la terapia quirúrgica es poco práctica para los leiomiomas múltiples. Otras opciones terapéuticas son crioterapia y radioterapia. En el caso de leiomiomas múltiples dolorosos, el objetivo del tratamiento es el manejo del dolor. Con este fin se utilizan agentes farmacológicos como nifedipina, fenoxibenzamida, antiinflamatorios no esteroideos, doxazosin y gabapentina entre otros. También se ha utilizado con éxito infiltración intralesional de toxina botulínica<sup>4,12-13</sup>.

### Conclusión

El síndrome de Reed es una entidad infrecuente caracterizada por pápulas y nódulos del color de la piel, marrones o rojizas. En

nuestra paciente llama la atención la presencia de lesiones de aspecto xantocrómico. Es importante el rol del dermatólogo en el diagnóstico de este síndrome, debido a que el motivo de consulta son los leiomiomas cutáneos y el dolor. Se deben identificar los familiares en situación de riesgo, realizar estudio genético para determinación de mutación del gen que codifica la FH y finalmente es mandatorio realizar estudios imagenológicos para descartar malignidad renal. ●

### Referencias

- 1.- Alam NA. Fumarate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and renal cancer. *Br J Dermatol* 2005;153:11-7
- 2.- Rothman A, Glenn G, Choyke L, Srinivasan R, Linehan M, Cowen E. Multiple painful cutaneous nodules and renal mass. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:683-6.
- 3.- Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:477-90.
- 4.- Alam NA, Barclay E, Rowan AJ, Tyrer JP, Calonje E, Manek S, et al. Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome. *Arch Dermatol* 2005;141:199-206.
- 5.- Badeloe S, Frank J. Clinical and molecular genetic aspects of hereditary multiple cutaneous leiomyomatosis. *Eur J Dermatol* 2009;19: 545-551
- 6.- Okolo S: Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:571-588.
- 7.- Rongioletti F, Fausti F, Parodi M, Pasini C. 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
- 8.- König A, Happle R. Two cases of type 2 segmental manifestation in a family with cutaneous leiomyomatosis. *Eur J Dermatol* 2000; 10:590-2
- 9.- Parmentier L, Tomlinson, Happle R, Borradori L. Evidence for a New Fumarate Hydratase Gene Mutation in a Unilateral Type 2 Segmental Leiomyomatosis. *Dermatology* 2010;221:149-153
- 10.- Chuang G, Martinez-Mir A, Geyer A, Engler D, Glaser B, Cserhalmi P, et al. Germline fumarate hydratase mutations and evidence for a founder mutation underlying multiple cutaneous and uterine leiomyomata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:410-6
- 11.- Ritzmann S, Hanneken S, Neumann NJ, Ruzicka T, Kruse R. Type 2 segmental manifestation of cutaneous leiomyomatosis in four unrelated women with additional uterine leiomyomas (Reed's Syndrome). *Dermatology* 2006;212(1):84-7
- 12.- Onder M, Adisxen E. A new indication of botulinum toxin: Leiomyoma-related pain. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:325-8
- 13.- Mitchum M, Adams E, Holcomb K. A 46-year-old man with agminated papules on the buttock. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:337-42