LI Reunión territorial de la Región de Murcia
5 Octubre 2018

Autores:

Ana Ortiz González, Alberto Sánchez Espinosa, David Sánchez Gutiérrez, Ana Laura Martín Rodríguez, Carmen López Peña

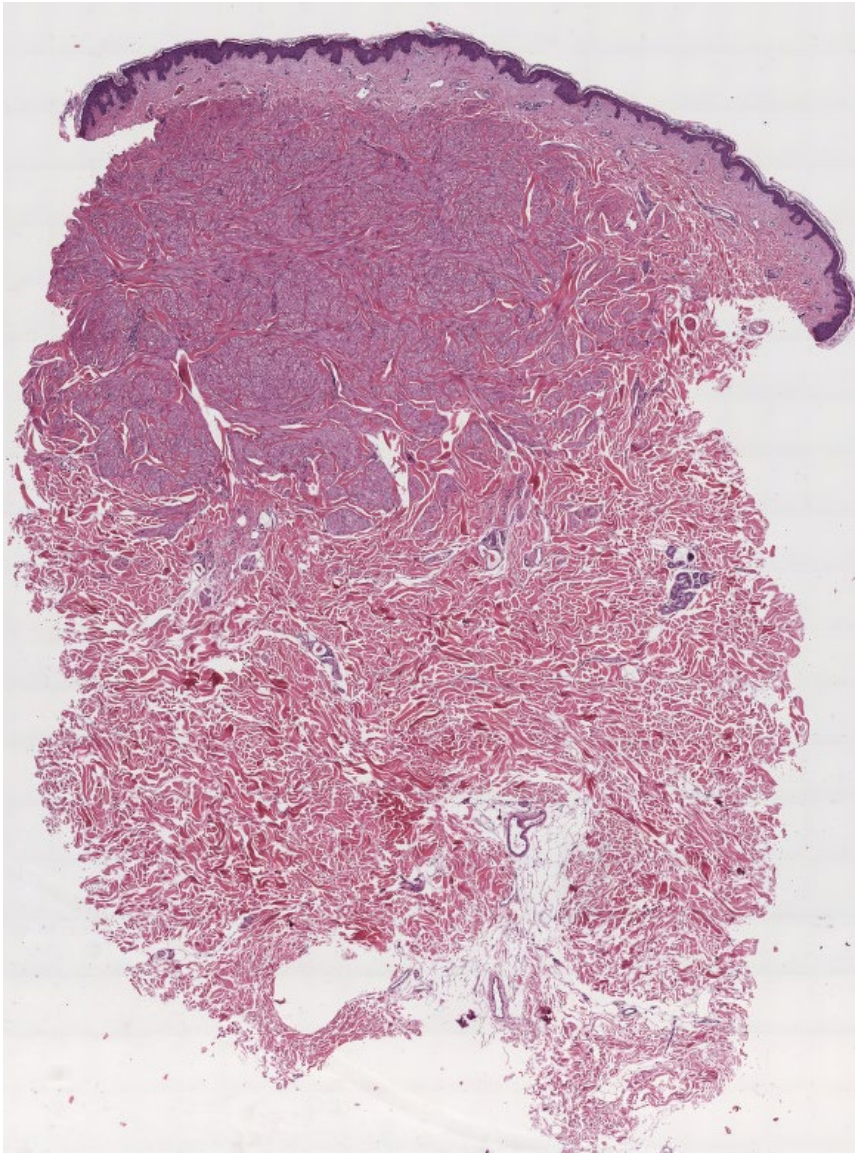
Historia clínica

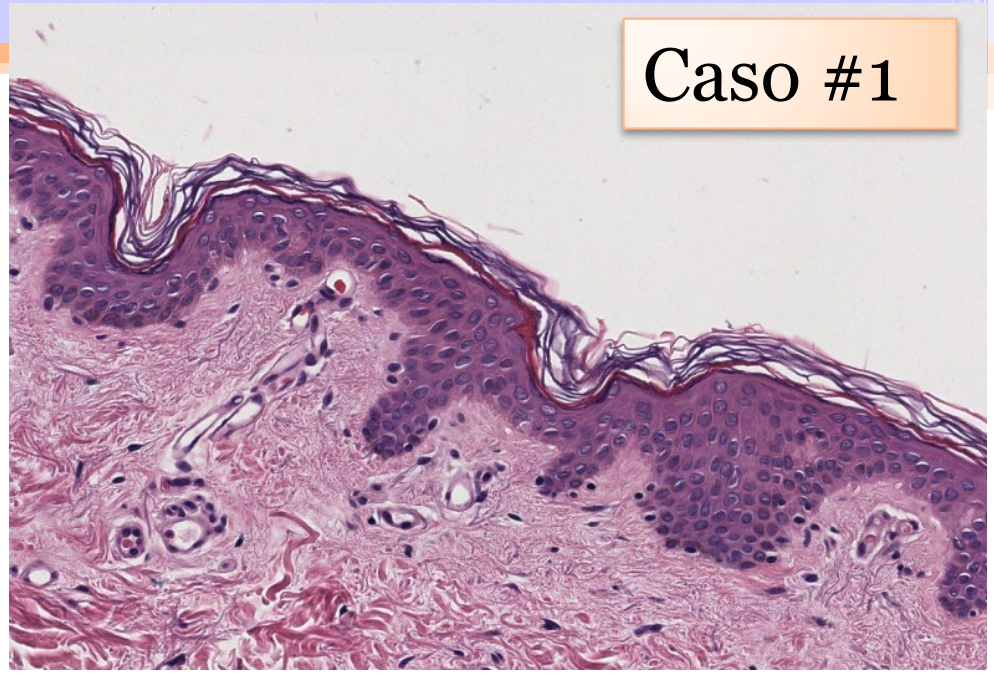
- Mujer de 46 años que consulta por lesiones cutáneas en el brazo y espalda de 15 años de evolución (algunas de ellas dolorosas)
- Antecedentes:
  - Histerectomía hace 11 años por leiomiomas uterinos
  - Madre y hermana con leiomiomas uterinos
  - Hermano con pólipos gástricos
  - Tíos con cáncer de pulmón, hígado y colon

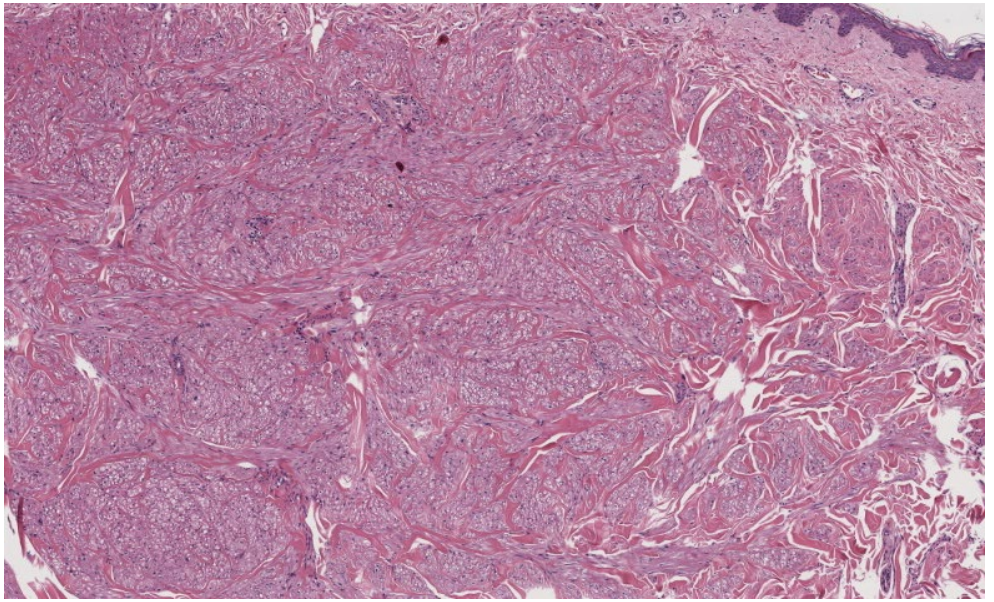
Caso #1

Se decide
toma de
biopsia

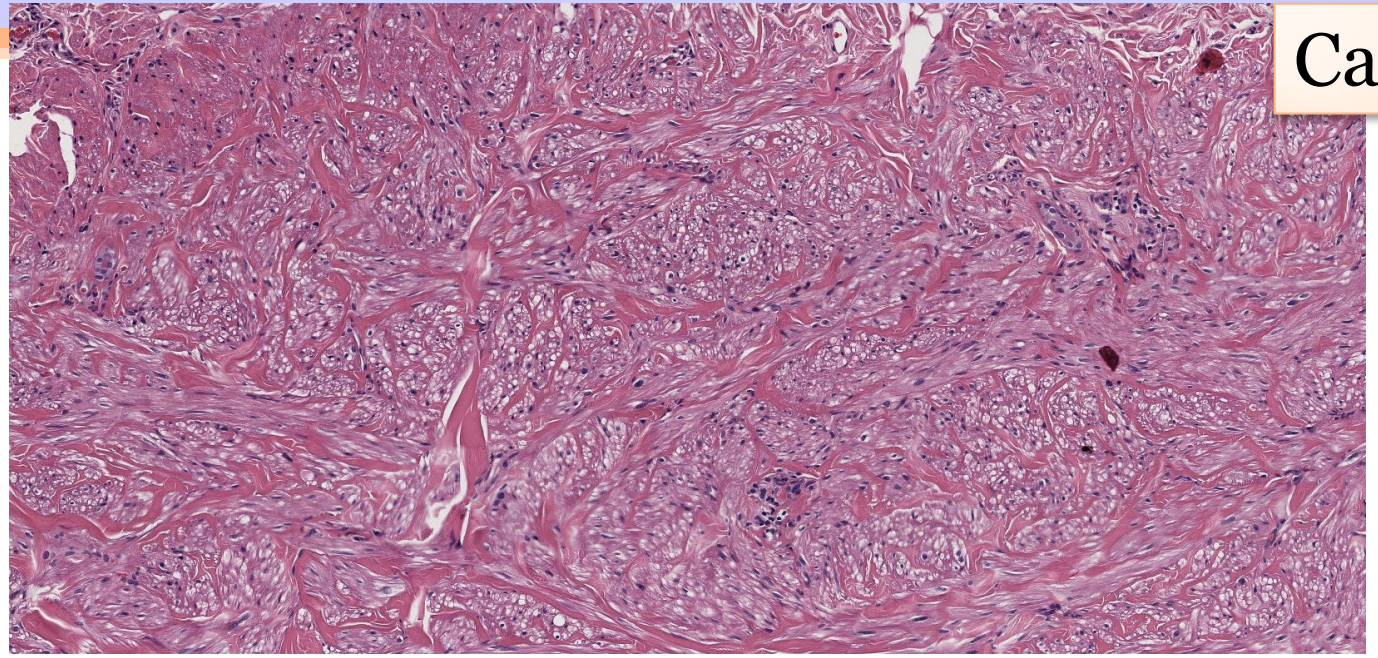
Caso #1

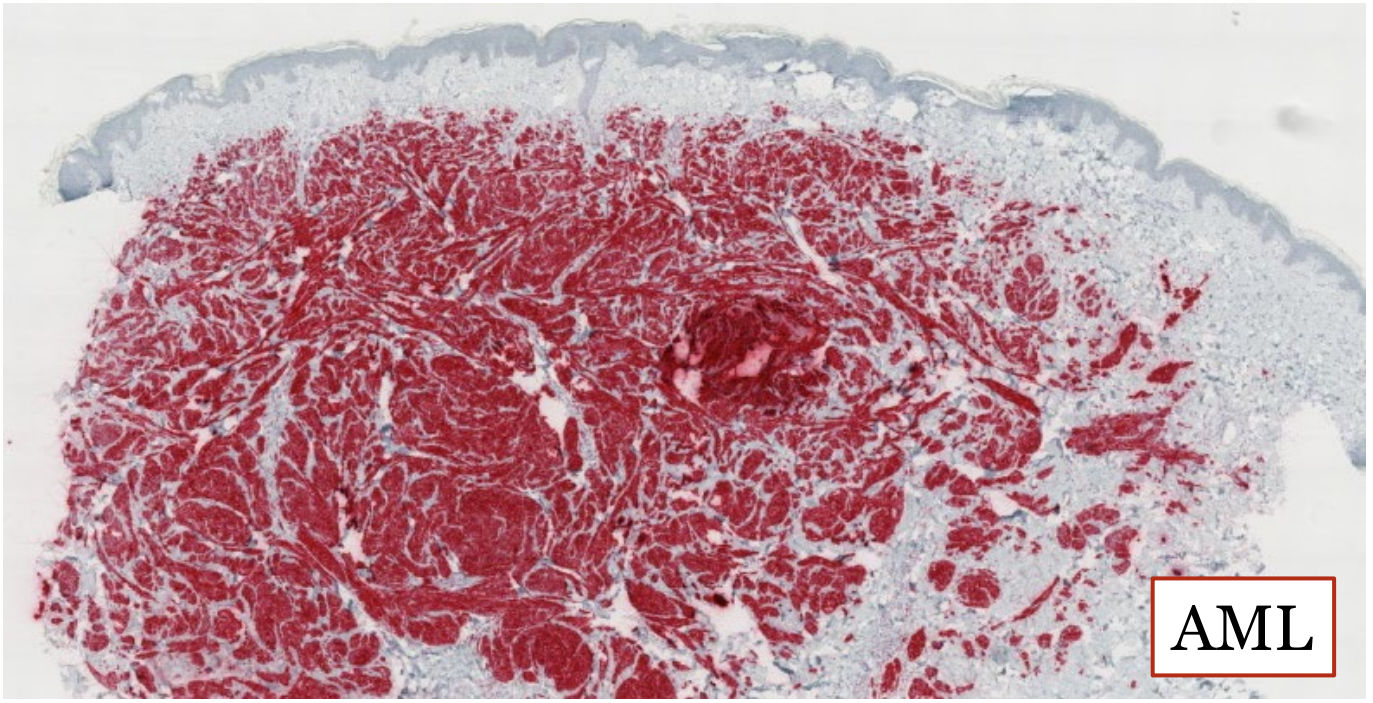


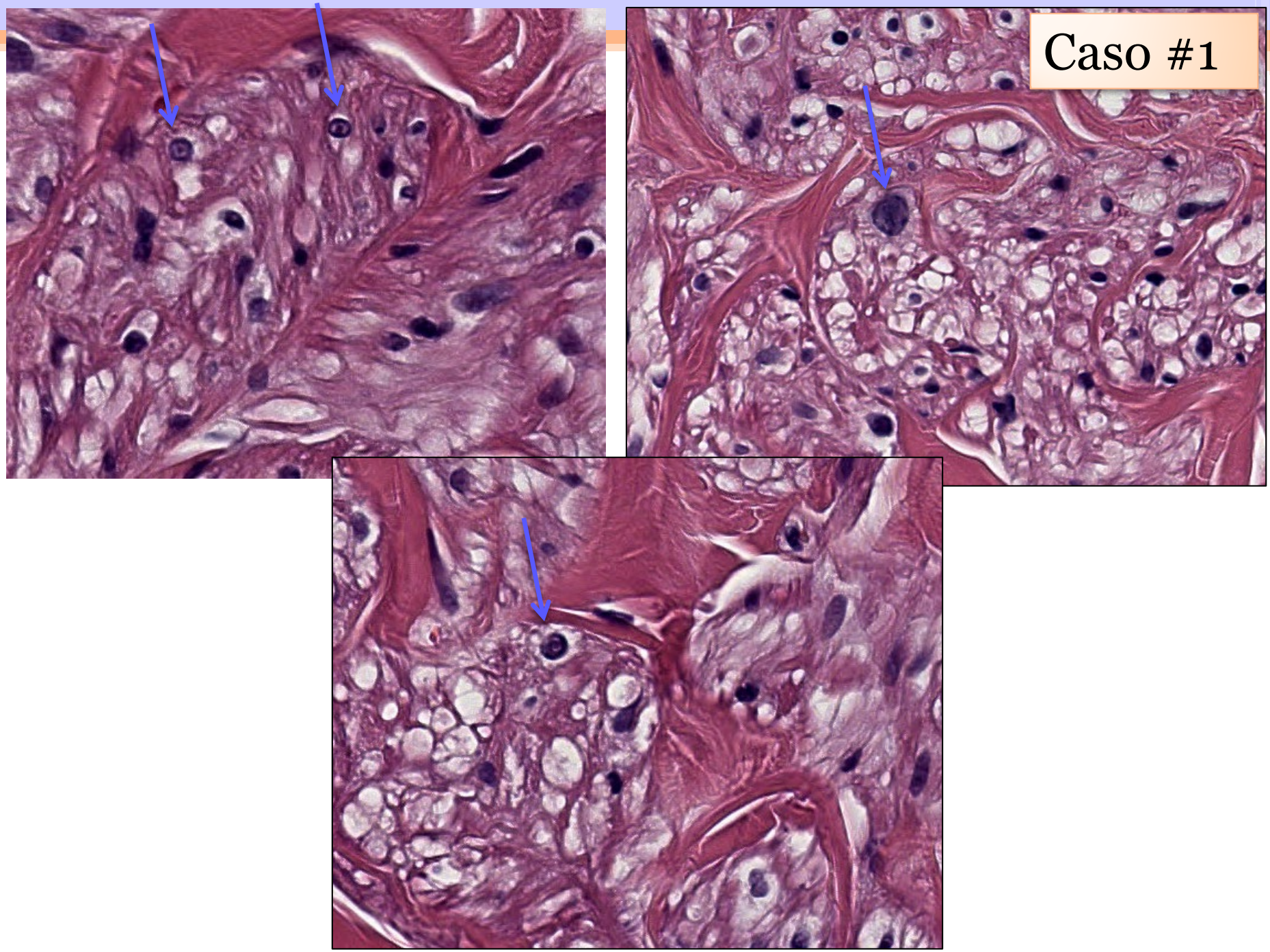




Caso #1



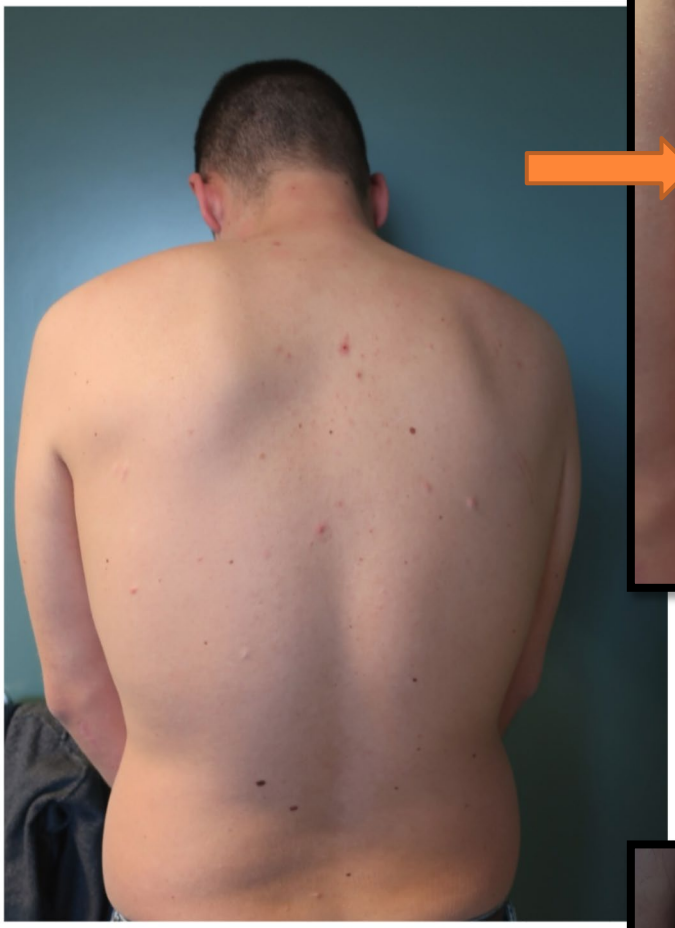



Caso #1

Historia clínica

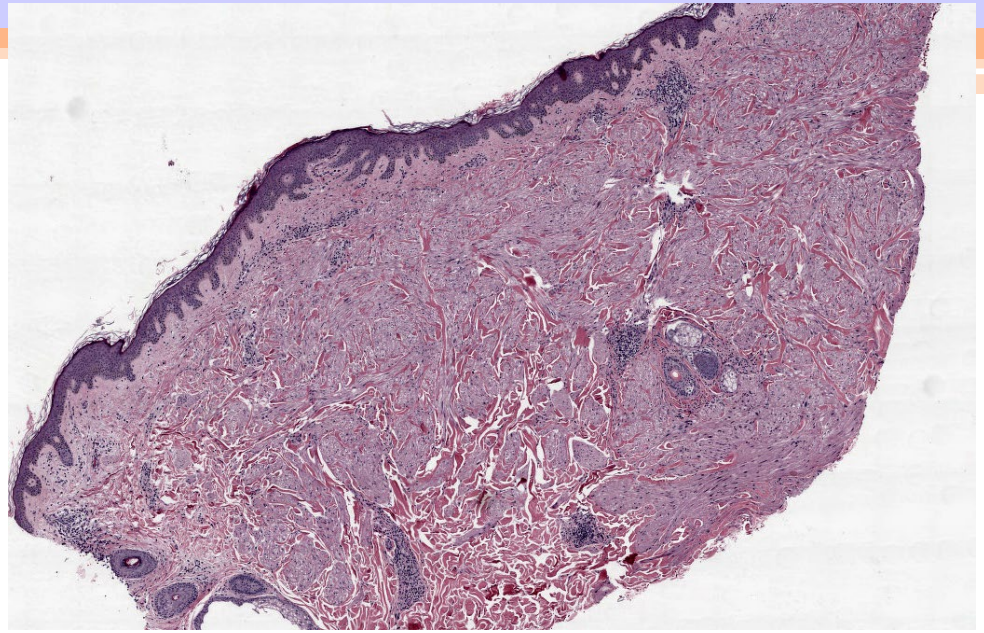
- Mujer de 36 años que consulta por presentar una placa mamelonada en la cara externa del brazo izquierdo, de 2 años de evolución
- Antecedentes:
  - Miomectomía, histerectomía por endometriosis y miomas uterinos
  - Un hermano intervenido de leiomiomatosis múltiple
  - Padre con lesiones cutáneas no filiadas

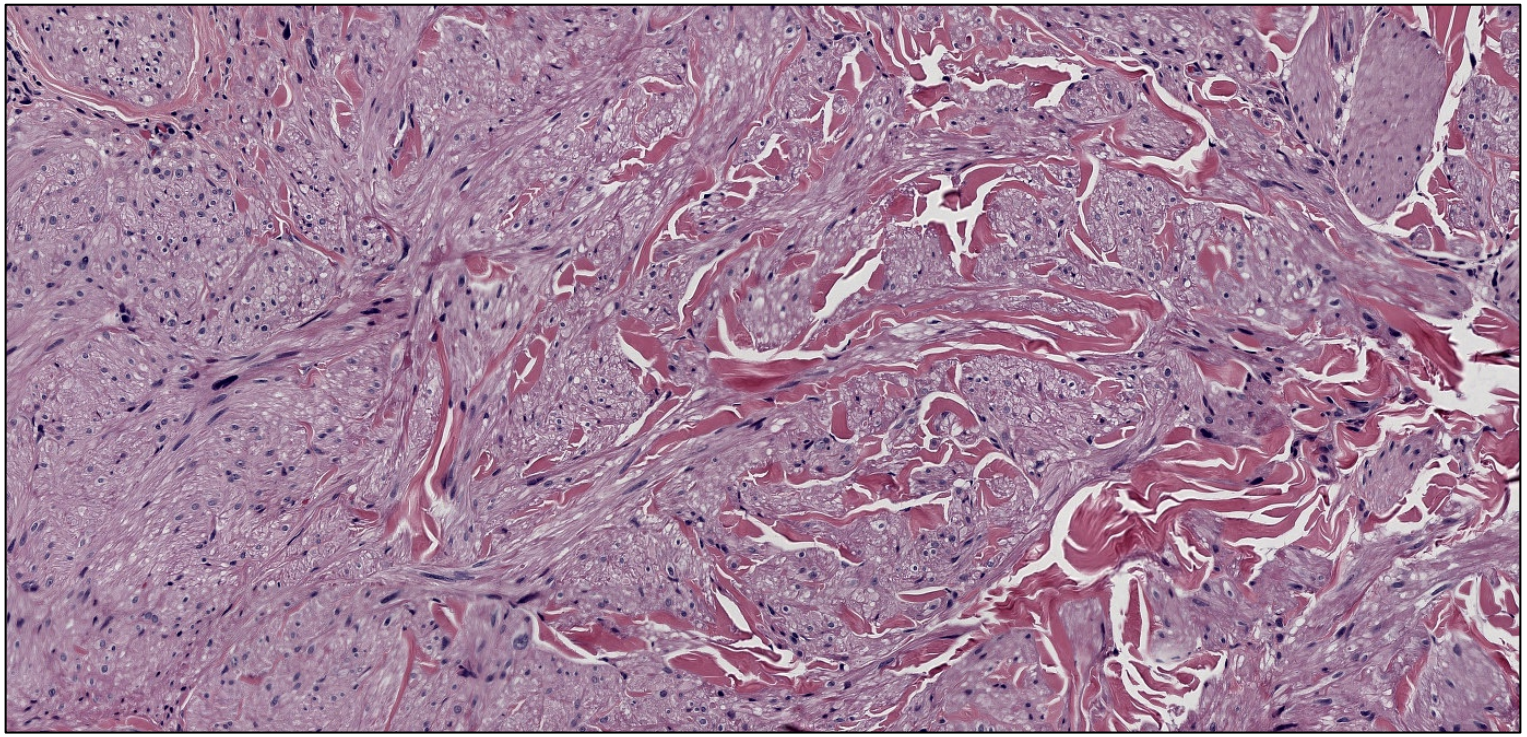
Caso #2

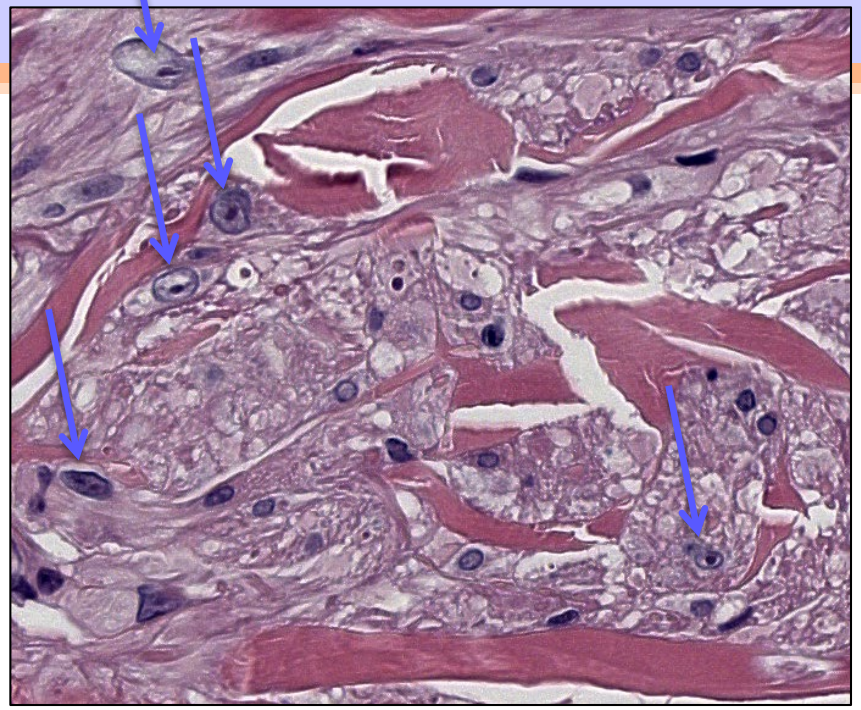
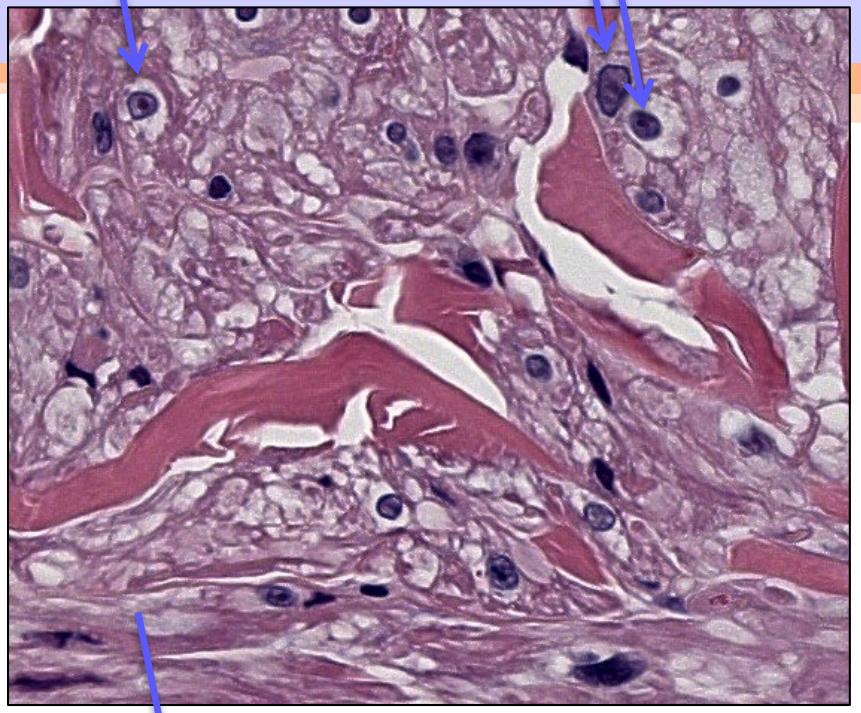
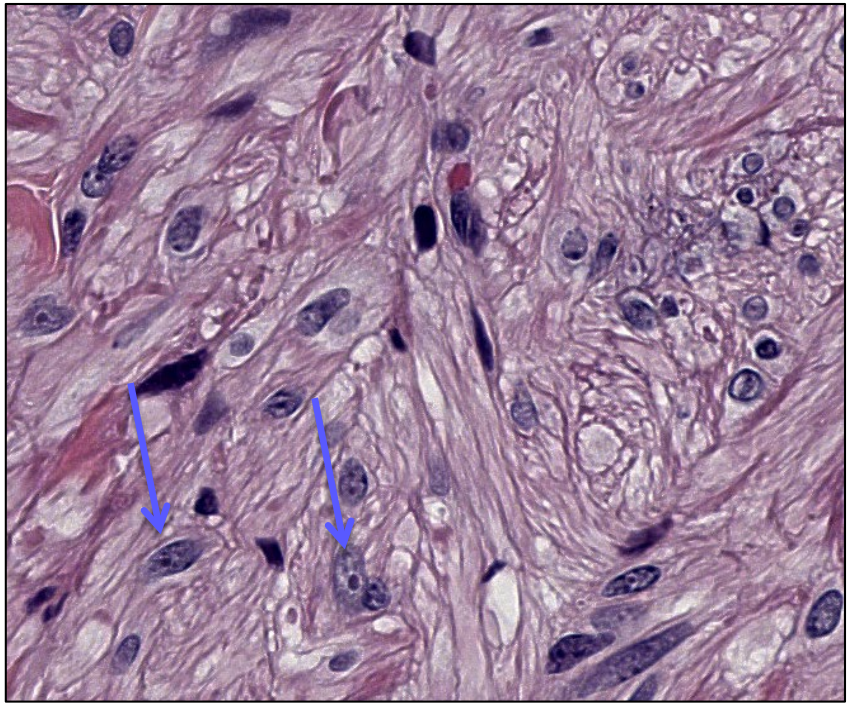
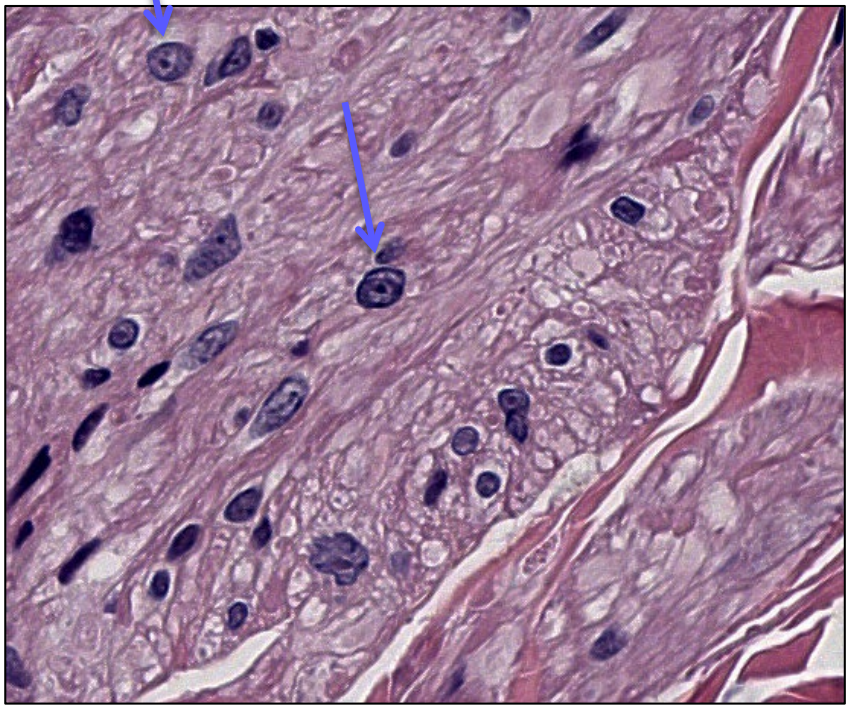


Se decide
toma de
biopsia

Caso #2





Leiomiomas con nucléolos eosinofílicos prominentes con halo claro alrededor

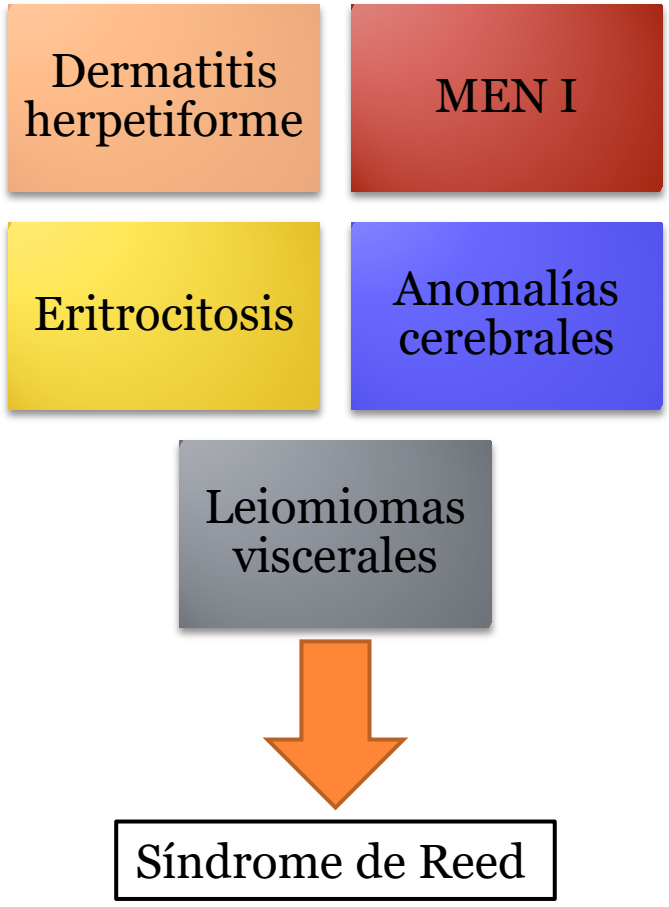
Historia familiar de leiomiomas múltiples cutáneos y uterinos

Leiomiomas cutáneos múltiples en el contexto de un **síndrome de Reed**

Síndrome de Reed

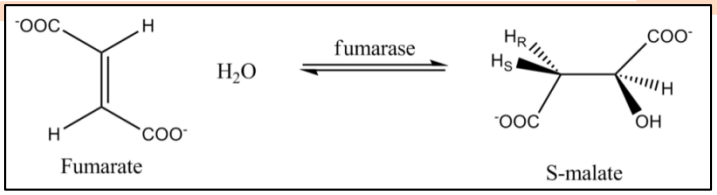
Introducción

- *Síndrome de Reed:* "Leiomiomas cutáneos múltiples asociados a leiomiomas uterinos"
- Leiomiomas cutáneos:
  - **Piloleiomiomas**
  - Angioleiomioma
  - Leiomioma genital
- Variante: Leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales (HLRCC)



Síndrome de Reed

Etiopatogenia



- Descrita por Reed en 1973
- No hay predilección por sexo
- Genodermatosis rara con herencia **autosómica dominante**
  - Mutación **heterocigota** de la **fumarato hidratasa (FH)** *(1q42.3-43)* favorece el desarrollo del fenotipo tumoral
  - **155 variantes** de mutaciones de la FH, pero no todas se asocian a Síndrome de Reed
  - La mutación homocigótica produce un cuadro de disfunción neurológica con supervivencia de meses o pocos años.

Síndrome de Reed

Etiopatogenia

- Entidad infradiagnosticada
- Las mutaciones en el gen FH se asocia varios tipos de tumores:

Carcinoma de células renales

Carcinomas de vesícula biliar

Carcinoma de próstata

Cáncer de mama

GIST

Feocromocitomas

Tumor testicular de células de Leydig

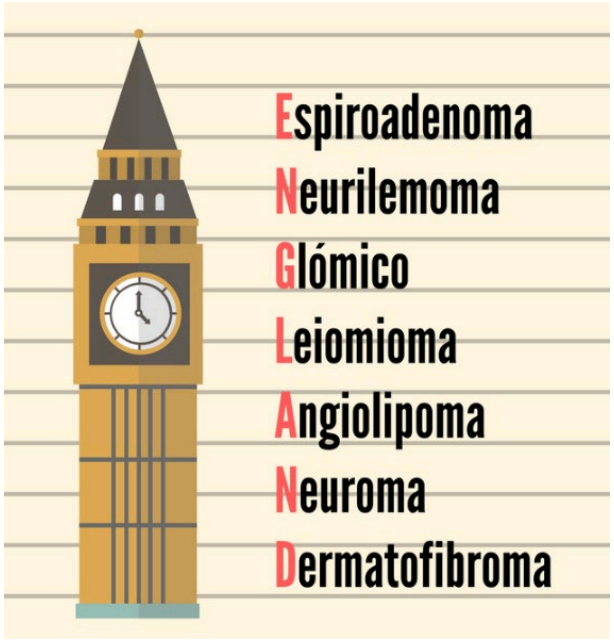
Adenomas de suprarrenal

Cistadenomas de ovario

Clínica cutánea

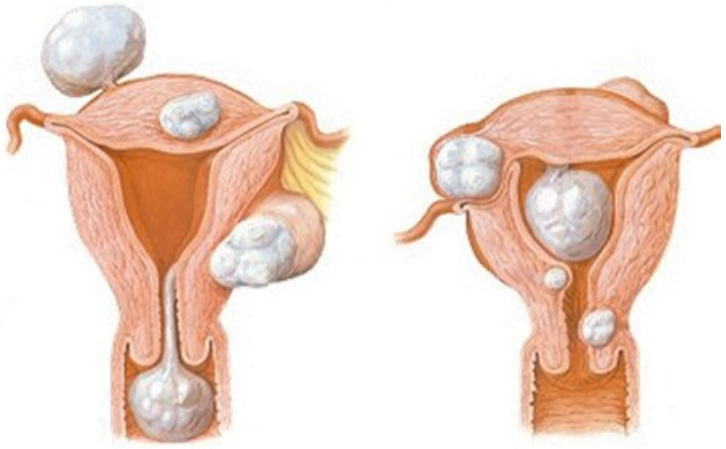
Leiomiomas cutáneos (CLM)

- Primera manifestación
- Pápulas o nódulos de 0,2-2 cm del color de la piel
- Localizado en superficies extensoras, tronco, cara y cuello
- Son dolorosas
- Se manifiestan,
  - Como lesiones múltiples entre la segunda y tercera década de las vida
  - Como lesión solitaria en personas de mayor edad



Clínica ginecológica

Leiomiomas uterinos (ULM)



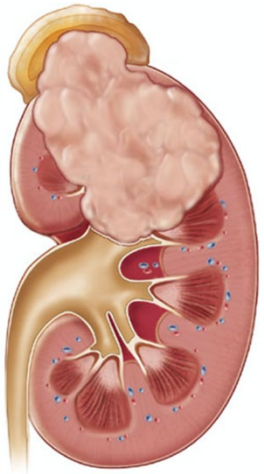
- Leiomiomas uterinos más grandes, numerosos y aparecen a edad más temprana
- 73-100% de las pacientes con mutación los desarrollan

- Asintomáticos o clínica de dolor, menorragia e infertilidad
- Motivo principal del consulta
- Raramente transformación a leiomiosarcoma

Clínica renal

Carcinoma de células renales (RCC)

- La asociación más frecuente es con el carcinoma renal papilar tipo 2 (unilateral)
- 20-34% de los pacientes con mutación los desarrollan
- En HLRCC es una variante precoz y agresiva
  - El 70% de los pacientes mueren por enfermedad metastásica en los 5 primeros años al diagnóstico
- Asintomáticos o clínica de dolor lumbar, hematuria o masa palpable
  - La incidencia de quistes renales simples es mayor (36%) que en la población general (4.6-8.2%)



Síndrome de Reed
Diagnóstico

- Historia clínica y familiar de CLM, ULM y RCC

Estudios solicitados

Se solicita secuenciación del gen de la Fumarato Hidratasa.

En el ADN procedente de línea germinal se ha identificado el cambio de una adenina por una guanina en la posición 1118 de la secuencia codificadora de uno de los alelos (heterocigosis) del gen FH (exón 8), lo que implica el cambio del aminoácido asparagina por serina en la posición 373 de la proteína N373S.

Esta alteración ha sido descrita y asociada al desarrollo de leiomiomatosis hereditaria. Además existen estudios estructurales de la proteína que confirmarían el carácter patológico de esta mutación.

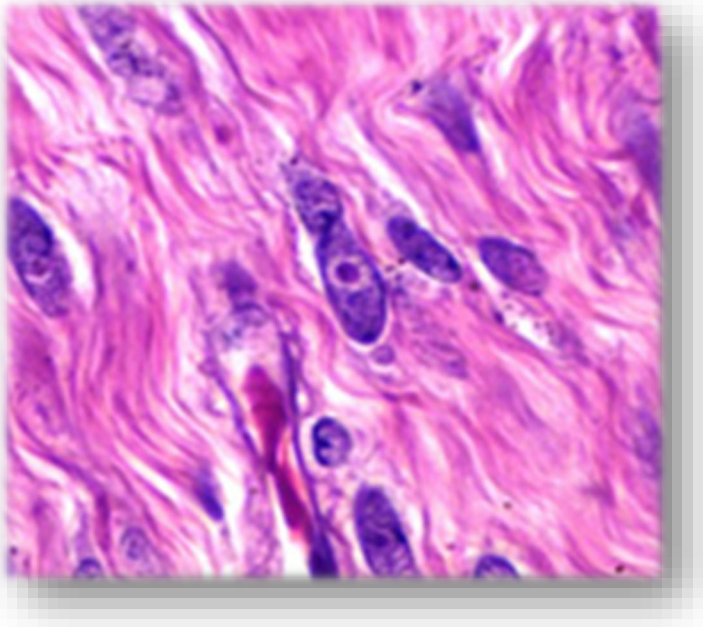
La solcitante es portadora de una mutación en gen FH implicada en el desarrollo del síndrome de leiomiomatosis (y cáncer renal) hereditario.

La leiomiomatosis hereditaria es una enfermedad genética que muestra un patrón de herencia autosómica dominante. Se recomienda estudio genético en familiares con riesgo de ser portadores de la mutación.

La existencia de mutaciones en ambos alelos del gen FH es causa de deficiencia en fumarato hidratasa, enfermedad neonatal grave con patrón de herencia autosómica recesiva.

Síndrome de Reed
Diagnóstico

- Se ha demostrado que los leiomiomas de estos pacientes tienen hallazgos que los diferencian de los leiomiomas de la población general
  - Nucléolo eosinófilo prominente
  - Halo perinuclear



- Importante el diagnóstico diferencial con el **leiomiosarcoma**: se presenta similar, pero se observan múltiples mitosis y atipia celular.

Recomendaciones de seguimiento por la Unidad de Consejo Genético de HCUVA:

- Este síndrome se asocia con desarrollo de tumores renales entre 15-30%, en portadores. No se respetará la regla de los 3 cm, sino que deben extirparse de inmediato desde su detección por lo que es recomendable seguimiento por urología.

- Se recomienda seguimiento mediante estudio de imagen cada 6 meses en familiares portadores de mutaciones del gen de la *fumarato hidratasa* con historia familiar de cáncer renal y cada año si no hay antecedentes de cáncer renal.

- Examen transvaginal anual del útero en mujeres y contemplar como opción histerectomía profiláctica.

Muchas gracias