

LEIOMIOAME CUTANATE MULTIPLE. PREZENTARE DE CAZ

MULTIPLE CUTANEOUS LEIOMYOMAS. CASE PRESENTATION

SIMONA-ROXANA GEORGESCU*, MARIA-ISABELA SÂRBU*, CRISTINA-IULIA MITRAN**,
MĂDĂLINA-IRINA MITRAN**, ELA MUȘA**, ALEXANDRA LIMBĂU*, CLARA MATEI*,
VASILE BENEĂ**, MIRCEA TAMPA*

Rezumat

Leiomiomul este o tumoră benignă cu originea în fibrele musculare netede. Cel mai frecvent afectează musculatura netedă de la nivelul uterului. Pielea reprezintă a doua localizare ca frecvență a leiomiomelor.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 72 de ani care s-a adresat clinicii noastre pentru tumori cutanate multiple localizate la nivelul feței și gâtului. Pacienta afirmă că leziunile au debutat cu aproximativ 20 de ani anterior prezentării și au evoluat cu creșterea treptată în număr și în dimensiuni. De aproximativ 5 ani leziunile cutanate sunt asociate cu durere, în special după expunerea la frig, presiune sau stimuli emoționali. Antecedentele personale și heredocolaterale sunt nesemnificative.

Examenul fizic și probele de laborator au fost în limite normale. Diagnosticul clinic de leiomiom cutanat este susținut de numeroasele biopsii cutanate efectuate de-a lungul anilor.

Din cauza numărului mare de leziuni și localizării acestora, tratamentul chirurgical nu a fost posibil. Tratamentul a constat în ședințe multiple de crioterapie asociate cu inhibitori ai canalelor de calciu, rezultatul fiind însă modest.

Leiomiomurile multiple reprezintă o provocare de tratament, opțiunile terapeutice disponibile până în acest moment fiind limitate. În aceste condiții, identificarea unor noi agenți terapeutici care ar putea controla durerea asociată leiomiomurilor este foarte importantă.

Cuvinte cheie: leiomiom cutanat, piloleiom, laser CO₂, toxina botulinică, crioterapie.

Summary

Leiomyoma is a benign tumor arising from smooth muscle fibers. It most frequently occurs in the uterine smooth muscle. The skin is the second most frequent location of leiomyomas.

We report the case of a 72 years old female patient who addressed our clinic for multiple cutaneous tumors located on her face and neck. The patient asserts that the lesions had first occurred approximately 20 years beforehand and evolved by increasing in number and dimensions. For approximately 5 years the lesions have been associated with pain, especially after exposure to cold, pressure or emotional stimuli. Her personal and family history are unremarkable.

The physical examination and laboratory findings were within normal range. The clinical diagnosis of cutaneous leiomyoma is supported by several biopsies performed over the years.

Due to the high number of lesions and their location, surgical treatment was not possible. The treatment consisted of multiple cryotherapy sessions associated with calcium channels inhibitor, with modest results.

Multiple leiomyomas represent a real treatment challenge, the therapeutic options available so far being limited. Under those circumstances, identifying new therapeutic agents which might control leiomyoma associated pain is of paramount importance.

Key words: cutaneous leiomyoma, piloleiomyoma, CO₂ laser, botulinum toxin, cryotherapy

Intrat în redacție: 17.06.2016

Acceptat: 22.08.2016

Received: 17.06.2016

Accepted: 22.08.2016

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Departamentul de Dermatologie, București, România.
“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Dermatology Department, Bucharest, Romania.

** Spitalul de Boli Infecțioase „Dr. Victor Babeș”, Departamentul de Dermatologie, București, România.
“Dr. Victor Babeș” Hospital for Infectious Diseases, Dermatology Department, Bucharest, Romania



Fig. 1. Papule și noduli de culoare roz, brună și de culoarea pielii normale, bine delimitate, localizate la nivelul obrazilor și gâtului

Fig. 1. Pink, brown and skin-colored, well demarcated papules and nodules, located on the cheeks and neck

Introducere

Leiomiomul este o tumoră benignă cu originea în fibrele musculare netede. Cel mai frecvent afectează musculatura netedă de la nivelul uterului. Pielea reprezintă a doua localizare ca frecvență a leiomiomelor. Cu toate acestea, numai 5% dintre leiomiome se localizează la acest nivel.

Leiomiomul cutanat (superficial) reprezintă o tumoră cutanată rară care interesează musculatura netedă a pereților vasculari (angioleiom), mușchii erectori pilari (piloleiom) sau mușchii organelor genitale externe și mamelonari (miom dartoic). Tumorile pot fi unice sau multiple. Femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații [1-3].

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 72 de ani care s-a adresat clinicii noastre pentru tumori cutanate multiple localizate la nivelul feței și gâtului. Pacienta afirmă că leziunile au debutat cu aproximativ 20 de ani anterior prezentării și au evoluat cu creșterea treptată în număr și în dimensiuni. De aproximativ 5 ani



Fig. 2. Papule de culoare brună și de culoarea pielii normale, localizate la nivelul frunții

Fig. 2. Brown and skin colored papules located on the forehead

Introduction

Leiomyoma is a benign tumor arising from smooth muscle fibers. It most frequently occurs in the uterine smooth muscle. The skin is the second most frequent location of leiomyomas. However, only 5% of all leiomyomas are located in the skin.

Cutaneous (superficial) leiomyoma is a rare cutaneous tumor affecting the smooth muscles of the vascular wall (angioleiomyoma), erector pilorum muscles (piloleiomyoma) or the muscles of the genitalia, areola and nipple (dartoic leiomyoma). The tumors can be solitary or multiple. Females are more frequently affected than men [1-3].

Case presentation

We report the case of a 72 years old female patient who addressed our clinic for multiple cutaneous tumors located on her face and neck. The patient asserts that the lesions had first occurred approximately 20 years beforehand and evolved by increasing in number and dimensions. For approximately 5 years the lesions have been associated with pain, especially after

leziunile cutanate sunt asociate cu durere, în special după expunerea la frig, presiune sau stimuli emoționali. Antecedentele personale și heredocolaterale sunt nesemnificative.

La examenul local se observă numeroase papule și noduli de culoare roz, brună și de culoarea pielii normale, bine delimitate, de consistență fermă, localizate la nivelul frunții, obrazilor și gâtului [Fig. 1, Fig. 2].

Majoritatea tumorilor au diametrul de 1-2 cm. Unele dintre tumori însă fuzionează și formează plăci și placarde tumorale.

Examenul fizic și probele de laborator au fost în limite normale.

Diagnosticul clinic de leiomiom cutanat este susținut de numeroasele biopsii cutanate efectuate de-a lungul anilor. Pacienta este tratată cu blocante ale canalelor de calciu, fără beneficiu terapeutic semnificativ.

Având în vedere asocierea frecventă cu leiomiomul uterin, pacienta a fost trimisă pentru examen ginecologic, care nu a relevat modificări semnificative. Tomografia abdominală și ecografia pelvină au fost, de asemenea, în limite normale și au exclus existența unor tumori uterine sau renale.

Din cauza numărului mare de leziuni și localizării acestora, tratamentul chirurgical nu a fost posibil. În aceste condiții, pacienta a fost asigurată de caracterul benign al bolii și i s-a recomandat să evite expunerea la frig și stres. Tratamentul a constat în ședințe multiple de crioterapie asociate cu inhibitori ai canalelor de calciu (nifedipina), rezultatul fiind însă modest.

Discuții

Primul caz de leiomiom cutanat a fost descris în anul 1854 de către Rudolf Virchow la un bărbat în vârstă de 32 de ani [4].

Leiomiomele cutanate sunt tumori benigne rareori întâlnite în practica medicală. Incidența lor reală nu este cunoscută. Potrivit unui studiu realizat de Orellana-Diaz și Hernandez-Perez în anul 1983, incidența leiomiomelor cutanate la 10 ani este de 0,04%. Femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații. Mai puțin de 1% dintre leiomiome sunt localizate la nivelul feței și gâtului [1, 3, 5].

Etiologia și patogeniza bolii sunt necunoscute. În literatura de specialitate sunt descrise

exposure to cold, pressure or emotional stimuli. Her personal and family history were unremarkable.

On local examination we observed pink, brown and skin colored, well demarcated, firm papules and nodules located on the forehead, cheeks and neck [Fig. 1, Fig. 2]. Most tumors have a diameter between 1 and 2 cm. Some of the tumors however merge and form tumor plaques.

The physical examination and laboratory findings were within normal range.

The clinical diagnosis of cutaneous leiomyoma is supported by several biopsies performed over the years. The patient was treated with calcium channels blockers, with no significant improvement.

Considering the frequent association with uterine leiomyoma, the patient was sent for gynecological consult, which showed no significant changes. The abdominal tomography and pelvic ultrasonography were also within normal range and excluded the existence of uterine and renal tumors.

Due to the high number of lesions and their location, surgical treatment was not possible. The patient was assured of the benign nature of the disease and was recommended to avoid exposure to cold and stress. The treatment consisted of multiple cryotherapy sessions associated with calcium channels inhibitors, with modest results.

Discussion

The first case of cutaneous leiomyoma was described in 1854 by Rudolf Virchow in a 32 years old man [4].

Cutaneous leiomyomas are benign tumors rarely encountered in medical practice. Their real incidence is unknown. According to a study performed by Orellana-Diaz and Hernandez-Perez in 1983, the 10 years incidence of cutaneous leiomyomas is 0.04%. Females are more frequently affected than males. Less than 1% of cutaneous leiomyomas are located on the face and neck [1, 3, 5].

The etiology and pathogenesis of the disease are not known. Three types have been described in the medical literature: piloleiomyoma, affecting the erector pilorum muscles; dartoic leiomyoma, affecting the dartos muscle, areola and nipple muscles, labial and vulvar muscles;

trei tipuri de leiomioame: piloleiomul, care afectează mușchii erectori pilari; miomul dartoic, care afectează mușchiul dartoic, mușchiul mamelonar, mușchii labiali și vulvari; angioleiomul, care afectează musculatura netedă vasculară. Piloleioamele pot fi unice sau multiple și reprezintă forma cea mai frecventă de leiomiom cutanat [1].

Cel mai frecvent leiomioamele sunt dobândite și apar la femei cu vârsta cuprinsă între 30 și 40 de ani. Cu toate acestea, piloleioamele multiple pot fi transmise autozomal dominant și pot fi asociate cu alte afecțiuni precum leiomiomul uterin sau cancerul renal [6].

Sindromul Reed este o boală genetică cu transmitere autozomal-dominantă cu penetranță incompletă caracterizată prin coexistența leiomioamelor cutanate cu leiomioame uterine. Gena responsabilă pentru apariția sindromului Reed codifică fumarat hidratataza și este localizată pe cromozomul 1q42.3-43. Fumarat hidratataza (fumaraza) este o enzimă implicată în ciclul Krebs dar este considerată și un supresor tumoral iar mutațiile genei care codifică enzima predispun la apariția leiomioamelor multiple. Tot această genă este implicată și în apariția unui sindrom în care leiomioamele cutanate și uterine sunt asociate cu cancerul renal (sindromul HLRCC - *engl. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome*) [1, 7-9].

În cazul pacientei noastre leziunile au debutat în jurul vârstei de 50 de ani iar antecedentele heredocolaterale au fost ne semnificative. Consultul ginecologic și testările imagistice au exclus prezența altor tumori benigne sau maligne.

Aspectul clinic diferă în funcție de tipul leiomiomului. Pilomiomul se prezintă sub formă de papule sau noduli de culoare roz, roșie, brună sau de culoarea pielii. Leziunile pot fi unice sau multiple și diametrul lor variază între 1-2 cm. Tumorile adiacente pot fuziona și forma plăci și placarde. În cazul leiomioamelor multiple leziunile sunt dispuse în general grupat, liniar sau de-a lungul liniilor Blaschko dar au fost descrise și cazuri în care leziunile sunt diseminate la nivelul mai multor regiuni. Membrile sunt cel mai frecvent afectate, leziunile apărând cu predilecție pe suprafețele de extensie. Trunchiul este de asemenea afectat frecvent iar fața și gâtul

angioleiomyoma arising in the smooth muscle of the vascular wall. Piloleiomyomas can be solitary or multiple and are the most frequent form of cutaneous leiomyoma [1].

Leiomyomas are most frequently acquired and occur in females aged 30 to 40 years old. Multiple leiomyomas however can be transmitted in an autosomal dominant fashion and can be associated with other afflictions like uterine leiomyoma and renal cancer [6].

Reed syndrome is a genetic disorder transmitted in an autosomal-dominant manner with incomplete penetrance, characterized by the coexistence of cutaneous leiomyomas with uterine leiomyomas. The gene responsible for the occurrence of Reed syndrome encodes fumarate hydratase and it is located on chromosome 1q42.3-43. Fumarate hydratase (fumarase) is an enzyme involved in Krebs cycle but it is also considered a tumor suppressor and mutations in the gene encoding this enzyme are associated with a predisposition to develop multiple leiomyomas. This gene is also involved in the occurrence of a syndrome in which cutaneous and uterine leiomyomas are associated with renal cancer (HLRCC syndrome: *Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome*) [1, 7-9].

In our patient's case the lesions occurred around the age of 50 years and the family history was unremarkable. The gynecological consult and imagistic testing excluded the presence of other benign and malignant tumors.

The clinical appearance depends on the type of leiomyoma. Piloleiomyoma presents as pink, red, brown or skin colored papules or nodules. The lesions can be solitary or multiple and their diameter varies between 1 and 2 cm. The adjacent tumors can merge and form plaques. In patients with multiple leiomyomas the lesions are generally grouped in clusters, in a linear pattern or along Blaschko lines, but cases in which the lesions are disseminated in several regions were also described. Limbs are most frequently affected, the lesions occurring especially on extensor surfaces. The trunk is also frequently affected while the face and neck are rarely interested. Cutaneous lesions are frequently painful. Pain may appear spontaneously or

sunt rareori interesate. Leziunile cutanate sunt frecvent dureroase. Durerea poate să apară spontan sau secundar expunerii la frig, presiune sau stres [1, 2, 4].

Miomul dartoic sau leiomiomul genital se prezintă în general sub forma unui nodul solitar, profund sau pedunculat, cu diametrul mai mic de 2 cm, asimptomatic. Se localizează cel mai frecvent la nivelul scrotului. Mai poate afecta penisul, labia mare și areola mamară. Pacienții cu sindrom Alport, o afecțiune genetică cu transmitere X-linkată, pot prezenta uneori leiomiomatoză difuză cu afectarea esofagului, regiunii perirectale, genitale și vulvei [1, 2, 4, 10].

Angioleiomiomul se prezintă în general sub forma unei leziuni solitare, de culoarea pielii, cu diametru care poate atinge câțiva centimetri. Este dureros în aproximativ 50% dintre cazuri. 90% dintre angioleiomiome se localizează la nivelul membrelor inferioare și superioare. Trunchiul, gâtul și fața pot fi afectate de asemenea, rareori. Cazuri foarte rare de afectare a mucoasei sinusale și nazale au fost de asemenea raportate. La pacienții cu infecție HIV pot să apară angioleiomiome multiple, cutanate și viscerale [1, 2, 4, 10, 11].

Angiolipoleiomiomul este o variantă particulară de leiomiom care conține, din punct de vedere histopatologic, celule musculare netede, țesut conjunctiv, grăsime și vase de sânge. Se prezintă sub forma unui nodul solitar, asimptomatic, localizat la nivel acral. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile [10, 12, 13].

Pacienta noastră prezintă numeroase papule și noduli de culoare roz, brună și de culoarea pielii normale, bine delimitate, de consistență fermă, localizate la nivelul frunții, obrazilor și gâtului. Majoritatea tumorilor au diametrul de 1-2 cm, unele dintre tumori fuzionând însă și formând plăci și placarde tumorale. De aproximativ 5 ani, leziunile au devenit dureroase, mai ales după expunerea la frig, presiune sau stres. Aspectul clinic al leziunilor, numărul, distribuția și simptomatologia asociată susțin diagnosticul de pilomiom.

Aspectul histopatologic al pilomiomelor și leiomiomelor genitale este similar. Tumorile sunt imprecis delimitate, localizate în general la nivelul dermului reticular, cu extensie în țesutul

secundar to cold, pressure or stress exposure [1, 2, 4].

Dartoic leiomyoma or genital leiomyoma generally presents as a solitary, deep-seated or pedunculated asymptomatic nodule, with a diameter smaller than 2 cm. It is most frequently located on the scrotum. The penis, labia majora and areola can also be affected. Patients with Alport's syndrome, a genetic condition inherited in an X-linked pattern, can sometimes present diffuse leiomyomatosis affecting the esophagus, perirectal and genital region and the vulva [1, 2, 4, 10].

Angioleiomyoma generally presents as a solitary, skin-colored lesion with a diameter that can reach several centimeters. It is painful in approximately 50% of cases. 90% of angioleiomyomas are located on the lower and upper limbs. The trunk, neck and face can also be rarely affected. Very rare cases of sinus and nasal involvement have also been reported. In HIV infected patients, multiple cutaneous and visceral angioleiomyomas can occur [1, 2, 4, 10, 11].

Angiolipoleiomyoma is a particular variant of leiomyoma histopathologically characterized by the presence of smooth muscle cells, connective tissue, fat and blood vessels. It clinically presents as a solitary, asymptomatic, acral nodule. Males are more frequently affected than females [10, 12, 13].

Our patient presents numerous pink, brown and skin-colored well demarcated, firm papules and nodules located on the forehead, cheeks and neck. Most tumors have a diameter of 1-2 cm, some tumors however merging and forming tumor plaques. In the last 5 years the lesions have become painful, especially after exposure to cold, pressure and stress. The clinical appearance of the lesions, their number, distribution and associated symptomatology support the diagnosis of piloleiomyoma.

The histopathological aspect of piloleiomyomas and genital leiomyomas is similar. The tumors are ill-demarcated, generally located in the reticular dermis with extensions in the subcutaneous tissue. They consist in differently oriented smooth muscle fibers intermingled with collagen fibers. The cytoplasm of muscle cells is intensely eosinophilic and the nuclei are thin and elongated, resembling „cigarettes“. Hair follicles

subcutanat. Sunt alcătuite din fascicule de fibre musculare netede divers orientate, amestecate cu fibre de colagen. Citoplasma celulelor musculare este intens eozinofilă iar nucleii sunt subțiri și alungiți, cu aspect de „țigară”. Foliculii piloși pot fi observați uneori în tumoră. Hiperplazia epidermică este observată frecvent. Mitozele sunt rare.

Angiomiomul diferă de celelalte tipuri de leiomiome din punct de vedere histopatologic. Acesta se prezintă sub forma unei tumori bine delimitate, încapsulate, alcătuite din celule musculare netede bine diferențiate grupate în fascicule dispuse în jurul vaselor de sânge. Fibrele de colagen sunt rare. În funcție de dimensiunile vaselor de sânge din tumoră, angiomiomul poate fi împărțit în angiomiom capilar, cavernos și venos [2, 4, 12].

În cazul pacientei prezentate de noi examenul histopatologic a evidențiat mase tumorale imprecis delimitate, localizate la nivelul dermului, alcătuite din fascicule de fibre musculare netede amestecate cu fibre de colagen. Examenul histopatologic susține diagnosticul clinic de leiomiom cutanat.

Diagnosticul diferențial include numeroase alte tumori. Astfel, leiomiomul solitar trebuie diferențiat de dermatofibrom, angioliom, tumoră glomică, reacția de corp străin, lipom, nev dermic, chist sebaceu, neurofibrom, tricoepiteliom, cilindrom și spiradenom ecrin. Dintre acestea, o atenție deosebită trebuie acordată tumorilor cutanate dureroase: angioliomul, neurinomul, tumoră glomică, tumoră Abrikosov (tumoră cu celule granulare), dermatofibromul și spiradenomul ecrin. În general diferențierea de aceste tumori se face cu ajutorul examenului histopatologic. În cazul în care prezența celulelor musculare netede este dificil de observat la colorația hemalaun-eozină se poate utiliza colorația tricromă Masson.

Leiomiomul este în general o tumoră solitară, localizată frecvent pe membrele inferioare, care prezintă, din punct de vedere histopatologic, atipii celulare și nucleare și mitoze frecvente [3, 8, 14, 15].

Prognosticul vital al leiomiomelor este favorabil, acestea fiind tumori benigne care nu se transformă malign. Leiomiomul nu se vindecă spontan și evoluează în general cu creșterea

can sometimes be seen in the tumor. Epidermal hyperplasia is frequently observed. Mitoses are rare.

Angioleiomyoma differs from a histopathological point of view from other leiomyomas. These present as a well demarcated, encapsulated tumors composed of well differentiated smooth muscle cells grouped in fascicles and situated around blood vessels. Collagen fibers are rare. Depending on the blood vessel's dimensions, angioleiomyomas can be divided into capillary, cavernous and venous angioleiomyomas [2, 4, 12].

In the case we are presenting the histopathologic examination revealed ill-demarcated tumors located in the dermis, comprised of bundles of smooth muscle fibers intermingled with collagen fibers. The histopathological examination supports the clinical diagnosis of cutaneous leiomyoma.

The differential diagnosis includes numerous other tumors. Therefore, solitary leiomyoma must be differentiated from dermatofibroma, angiolioma, glomus tumor, foreign body reaction, lipoma, dermal nevus, sebaceous cyst, neurofibroma, trichoepithelioma, cylindroma and eccrine spiradenoma. Of those, a special attention must be given to painful tumors: angiolioma, neurinoma, glomus tumor, Abrikosov tumor (granular cell tumor), dermatofibroma and eccrine spiradenoma. The differentiation between those tumors is generally done using the histopathological examination. If the presence of smooth muscle cells is difficult to establish using the hematoxylin and eosin stain, the Masson trichrome stain is available.

Leiomyosarcoma is generally a solitary tumor, frequently located on the lower limbs, which is histopathologically characterized by atypical cells, nuclear atypia and frequent mitoses [3, 8, 14, 15].

The vital prognosis of leiomyomas is favorable as they are benign tumors which never transform into malignant tumors. Leiomyomas do not heal spontaneously and generally evolve with gradual increase in dimensions. Patients with multiple leiomyomas must be closely followed and investigated for early diagnosis of possible uterine leiomyomas or renal cancer [1].

treptată în dimensiuni. Pacienții cu leiomiome multiple trebuie urmăriți îndeaproape și investigați pentru identificarea precoce a eventualelor leiomiome uterine sau a cancerului renal [1].

În cazul pacientei prezentate de noi boala a evoluat cu creșterea treptată în număr și dimensiuni a tumorilor cutanate. Investigațiile de laborator au exclus asocierea cu alte afecțiuni.

Tratamentul de elecție pentru leiomiomele solitare, dureroase sau care se asociază cu prejudiciu estetic este excizia chirurgicală. Acesta este singurul tratament curativ disponibil până în acest moment. Cu toate acestea, recurențele sunt frecvente. Tumorile de dimensiuni mari pot necesita chirurgie plastică [1, 2, 4, 10].

În cazul leiomiomelor multiple tratamentul chirurgical este frecvent imposibil de realizat. Astfel, pentru această categorie de pacienți sunt disponibile tratamente medicamentoase, tratament laser, crioterapia și electroterapia.

Tratamentul medicamentos include medicamente care scad durerea prin reducerea contracției musculaturii netede, precum nifedipina, fenoxibenzamina, nitroglicerina și doxazosinul și medicamente care ținesc activitatea nervoasă, precum gabapentinul și analgezicele locale [16].

Potrivit lui Blitz și colaboratorii, tratamentul pe termen lung cu nifedipină duce la scăderea semnificativă a durerii [17]. Studiile arată că amlodipina ar putea fi de asemenea eficientă în controlul durerii la pacienții cu leiomiome multiple și, spre deosebire de nifedipină, ar avea o incidență mai scăzută a reacțiilor adverse de tipul cefaleei sau eritemului facial [18].

Doxazosinul este un blocant al receptorilor α -1 adrenergici care a fost utilizat în tratamentul leiomiomelor multiple cu rezultate satisfăcătoare și reacții adverse minime [19].

Gabapentinul este un agent anticonvulsivant aprobat pentru tratamentul durerii neuropate. Alam și colaboratorii au publicat în anul 2002 un caz în care durerea asociată pilomiomelor a fost tratată cu succes cu gabapentin [20]. Analgezicele locale precum lidocaină sau capsaicina au fost de asemenea utilizate, cu rezultate favorabile [8, 21].

Este important de menționat că datele privitoare la utilizarea tratamentului medicamentos pentru terapia durerii asociate lei-

omului în cazul nostru au evoluat cu o creștere treptată în număr și dimensiuni ale tumorilor cutanate. Investigațiile de laborator au exclus prezența altor afecțiuni.

Tratamentul de elecție pentru leiomiomele solitare, dureroase sau care se asociază cu prejudiciu estetic este excizia chirurgicală. Acesta este singurul tratament curativ disponibil până în acest moment. Cu toate acestea, recurențele sunt frecvente. Tumorile de dimensiuni mari pot necesita chirurgie plastică [1, 2, 4, 10].

Tratamentul chirurgical este frecvent imposibil de realizat. Astfel, pentru această categorie de pacienți sunt disponibile tratamente medicamentoase, tratament laser, crioterapia și electroterapia.

Tratamentul medicamentos include medicamente care scad durerea prin reducerea contracției musculaturii netede, precum nifedipina, fenoxibenzamina, nitroglicerina și doxazosinul și medicamente care ținesc activitatea nervoasă, precum gabapentinul și analgezicele locale [16].

Conform lui Blitz et al., tratamentul pe termen lung cu nifedipină duce la scăderea semnificativă a durerii [17]. Studiile arată că amlodipina ar putea fi de asemenea eficientă în controlul durerii la pacienții cu leiomiome multiple și, spre deosebire de nifedipină, ar avea o incidență mai scăzută a reacțiilor adverse de tipul cefaleei sau eritemului facial [18].

Doxazosinul este un blocant al receptorilor α -1 adrenergici care a fost utilizat în tratamentul leiomiomelor multiple cu rezultate satisfăcătoare și reacții adverse minime [19].

Gabapentinul este un agent anticonvulsivant aprobat pentru tratamentul durerii neuropate. Alam et al. a publicat în 2002 un caz în care durerea asociată piloleiomiomelor a fost tratată cu succes cu gabapentin [20]. Analgezicele locale precum lidocaină sau capsaicina au fost de asemenea utilizate, cu rezultate favorabile [8, 21].

Este important de menționat că datele privind utilitatea tratamentului medicamentos pentru terapia durerii asociate lei-

omului în cazul nostru au evoluat cu o creștere treptată în număr și dimensiuni ale tumorilor cutanate. Investigațiile de laborator au exclus prezența altor afecțiuni.

mioamelor, deși promițătoare, sunt limitate la prezentări de caz sau studii cu un număr mic de pacienți. Prin urmare, pentru stabilirea eficienței acestora este nevoie de studii randomizate pe loturi mai mari de pacienți.

Christenson și colaboratorii au publicat în anul 2000 cazul unei paciente cu leiomiome multiple la care durerea a fost tratată cu succes cu laser CO₂. Autorii concluzionează astfel că laserul CO₂ este o metodă alternativă eficientă pentru tratamentul durerii asociate leiomiomelor [22].

Datele din literatură de specialitate cu privire la utilitatea crioterapiei în tratamentul durerii asociate leiomiomelor multiple sunt limitate și contradictorii. Teoretic, azotul lichid ar distruge fibrele nervoase localizate la nivelul tumorii și astfel ar scădea durerea [1, 8].

Toxina botulinică de tip A a fost propusă în ultimii ani ca o alternativă în tratamentul durerii asociate leiomiomelor. Studiile de caz au arătat că injectarea locală a toxinei botulinice se asociază cu scăderea rapidă și de durată a durerii la acești pacienți [23, 24]. Naik și colaboratorii au arătat într-un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat pe 18 pacienți că tratamentul cu toxina botulinică se asociază cu creșterea calității vieții pacienților și o tendință de ameliorare a durerii în repaus. Cu toate acestea, nu s-a observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește durerea locală la pacienții tratați cu toxina botulinică, comparativ cu pacienții care au primit placebo [25].

Pacienții trebuie sfătuiți să evite factorii care ar putea declanșa boala: frigul, presiunea locală sau factorii emoționali. Camuflajul cosmetic poate fi de asemenea util [21].

În cazul pacientei prezentate de noi tratamentul chirurgical nu a putut fi realizat din cauza numărului mare de leziuni. Tratamentul a constat astfel în mai multe ședințe de crioterapie pentru ameliorarea durerii, rezultatele fiind însă modeste. În aceste condiții pacientei i s-a recomandat să evite factorii declanșatori și să continue tratamentul cu nifedipină.

Concluzii

Cazul prezentat are numeroase particularități. Boala a apărut la o vârstă mai înaintată decât vârsta medie de debut a leiomiomelor. Apariția durerii a avut loc tardiv, după

authors therefore conclude that CO₂ laser is an effective alternative for the treatment of leiomyoma associated pain [22].

The data in the medical literature regarding the usefulness of cryotherapy for the treatment of multiple leiomyomas is sparse and contradictory. Theoretically, liquid nitrogen would destroy the nervous fibers located in the tumor and would therefore decrease pain [1, 8].

During the last years, botulinum toxin type A was proposed as an alternative treatment for leiomyoma related pain. Case studies showed that local injections of botulinum toxin are associated with a rapid and lasting decrease of pain in those patients [23, 24]. Naiket. al showed in a randomized, double-blind study performed on 18 patients that botulinum toxin treatment is associated with an increase in the patient's quality of life and an improvement in pain at rest. However, no statistically significant difference was observed regarding local pain in patients treated with botulinum toxin as compared to patients who received placebo [25].

Patients must be advised to avoid risk factors which might trigger pain: cold, local pressure or emotional factors. Cosmetic camouflage might also be useful [21].

In our patient's case surgical treatment could not be performed due to the large number of lesions. The patient's management therefore consisted in several cryotherapy sessions for decreasing pain, with modest results. Under those circumstances the patient was advised to avoid trigger factors and to continue nifedipine treatment.

Conclusions

The case we are presenting has several particularities. The disease occurred at an older age than the average age of onset of leiomyomas. The occurrence of pain happened late in the disease evolution, approximately 15 years after the onset of the affliction. The location of the tumors on the face and neck is rare. Multiple leiomyomas are frequently associated with uterine leiomyomas.

Multiple leiomyomas represent a real treatment challenge, the therapeutic options available so far being limited. In our patient's case surgical treatment could not be performed

aproximativ 15 ani de la debutul bolii. Localizarea tumorilor la nivelul feței și gâtului este rară. Leiomiomele multiple se asociază frecvent cu leiomiome uterine.

Leiomiomele multiple reprezintă o provocare de tratament, opțiunile terapeutice disponibile până în acest moment fiind limitate. În cazul pacientei noastre tratamentul chirurgical nu s-a putut realiza din cauza extensiei bolii iar tratamentul medicamentos și crioterapia au eșuat în a-și dovedi eficiența. În aceste condiții, identificarea unor noi agenți terapeutici care ar putea controla durerea asociată leiomiomelor este foarte importantă.

Mențiuni

Această lucrare a fost posibilă parțial prin sprijinul financiar oferit de Grantul Tineri Cercetători de la Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, nr. 33884/11.11.2014 și 33897/11.11.2014.

due to the extension of the disease and medical treatment and cryotherapy failed to prove their efficacy. Under those circumstances, identifying new therapeutic agents which might control leiomyoma associated pain is of paramount importance.

Acknowledgement

This work was possible partially with the financial support of Young Researchers Grant from the Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, no. 33884/11.11.2014 and 33897/11.11.2014.

Bibliografie/ Bibliography

1. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Mc. Graw-Hill Professional; Seventh edition. 2007.
2. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, Christopher Griffiths. „Rook's textbook of dermatology“. Eighth Edition, Wiley Blackwell, 2010.
3. Hoyt BS, Tschen JA, Cohen PR. Solitary pilar leiomyoma of the nasal dorsum: Case report and literature review. Indian journal of dermatology. 2015 Jan;60(1):82.
4. Bologna Jean L, Joseph L. Jorizzo and Schaffer Julie V. Dermatology. Elsevier, 3Ed, 2012
5. Orellana-Díaz OR, Hernández-Pérez EN. Leiomyoma Cutis and Leiomyosarcoma: A 10-Year Study and a Short Review. The Journal of dermatologic surgery and oncology. 1983 Apr 1;9(4):283-7.
6. Bandyopadhyay D, Saha A, Bhattacharya S. Bilateral multisegmental zosteriform leiomyoma cutis: A rare entity. Indian journal of dermatology. 2015 May;60(3):293.
7. Harrison WJ, Andrici J, Maclean F, Madadi-Ghahan R, Farzin M, Sioson L, Toon CW, Clarkson A, Watson N, Pickett J, Field M. Fumarate Hydratase-deficient Uterine Leiomyomas Occur in Both the Syndromic and Sporadic Settings. The American journal of surgical pathology. 2016 May;40(5):599.
8. Basendwh MA, Fatani M, Baltow B. Reed's Syndrome: A Case of Multiple Cutaneous Leiomyomas Treated with Liquid Nitrogen Cryotherapy. Case reports in dermatology. 2016 Mar 18;8(1):65-70.
9. Pithukpakorn, M., Toro, J.R..Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. 2015
10. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' diseases of the skin. Clinical dermatology.Tenth edition. Saunders Elsevier. 2006.
11. Agaimy A, Michal M, Thompson LD, Michal M. Angioleiomyoma of the sinonasal tract: analysis of 16 cases and review of the literature. Head and neck pathology. 2015 Dec 1;9(4):463-73.
12. Elder DE. Lever's histopathology of the skin.Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
13. Fitzpatrick JE, Mellette JR, Hwang RJ, Golitz LE, Zaim MT, Clemons D. Cutaneous angiolipoleiomyoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 1990 Dec 31;23(6):1093-8.
14. Malhotra P, Walia H, Singh A, Ramesh V. Leiomyoma cutis: a clinicopathological series of 37 cases. Indian journal of dermatology. 2010 Oct 1;55(4):337.
15. Morariu SH, Suci M, Badea MA, Vartolomei MD, Buicu CF, Cotoi OS. Multiple asymptomatic cutaneous pilar leiomyoma versus spontaneous eruptive keloids—a case report.Rom J Morphol Embryol. 2016;57(1):283

16. Kim G. Multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis (Reed's syndrome). *Dermatology online journal*. 2005 Jan 1;11(4).
17. Biltz H, Uerlich M, Kreysel HW. [Long-term therapy of multiple piloleiomyomas with nifedipine]. *Zeitschrift fur Hautkrankheiten*. 1987 Nov;62(22):1596-9.
18. Aggarwal S, De D, Kanwar AJ, Saikia UN, Khullar G, Mahajan R. Disseminated cutaneous leiomyomatosis treated with oral amlodipine. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2013 Jan 1;79(1):136.
19. Chaves AJ, Fernández-Recio JM, de Argila D, Rodríguez-Nevado I, Catalina M. Zosteriform cutaneous leiomyoma. Satisfactory treatment with oral doxazosin. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2007 Dec 31;98(7):494-6.
20. Alam M, Rabinowitz AD, Engler DE. Gabapentin treatment of multiple piloleiomyoma-related pain. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002 Feb 28;46(2):S27-9.
21. Emer JJ, Solomon S, Mercer SE. Reed's syndrome: a case of multiple cutaneous and uterine leiomyomas. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Dec 4;4(12):37-42.
22. Christenson LJ, Smith K, Arpey CJ. Treatment of multiple cutaneous leiomyomas with CO2 laser ablation. *Dermatologic surgery*. 2000 Apr 1;26(4):319-22.
23. Sifaki MK, Krueger-Krasagakis S, Koutsopoulos A, Evangelou GI, Tosca AD. Botulinum toxin type A—treatment of a patient with multiple cutaneous piloleiomyomas. *Dermatology*. 2008 Nov 12;218(1):44-7.
24. Onder M, Adışen E. A new indication of botulinum toxin: leiomyoma-related pain. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 Feb 28;60(2):325-8.
25. Naik HB, Steinberg SM, Middleton LA, Hewitt SM, Zuo RC, Linehan WM, Kong HH, Cowen EW. Efficacy of Intralesional Botulinum Toxin A for Treatment of Painful Cutaneous Leiomyomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology*. 2015 Oct 1;151(10):1096-102.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Maria-Isabela Sârbu, Spitalul de Boli Infecțioase „Dr. Victor Babeș”,
Departamentul de Dermatologie, Șos. Mihai Bravu, nr. 281, sector 3, București

Correspondance address: Maria-Isabela Sârbu, “Dr. Victor Babeș” Hospital for Infectious Diseases,
Dermatology Department, Mihai Bravu street no. 281, 3rd District, Bucharest