

Rodzinnie występująca mięśniakowatość skóry i macicy. Przypadek kliniczny

Familial multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis. Case report

Monika Duś¹, Monika Bowszyc-Dmochowska², Aleksandra Dańczak-Pazdrowska²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 3: 171–174

Streszczenie

Mięśniaki skóry są rzadkimi, łagodnymi guzami wywodzącymi się z mięśni gładkich o różowo-fioletowym, czerwono-brązowym lub cielistym zabarwieniu oraz charakterystycznej bolesności wywoływanej przez ucisk, stres i zmiany temperatury. Zajmują zazwyczaj tułów i wyprostne powierzchnie kończyn. W postaci mnogiej najczęściej występują jako mięśniaki wywodzące się z mięśnia przywłosowego (*piloleiomyoma*). Rodzinnie występująca leiomyomatoza jest genetycznie uwarunkowaną chorobą charakteryzującą się częstym współistnieniem mięśniaków macicy i określa się ją mianem mnogiej mięśniakowatości skóry i macicy (*multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis* – MCUL). W pracy przedstawiono przypadek kliniczny 56-letniej chorej z mnogimi mięśniakami skóry ramienia lewego i tułowia, mięśniakami macicy oraz rodzinnym występowaniem zmian o podobnej morfologii.

Słowa kluczowe: mięśniakowatość skóry, mięśniaki macicy.

Abstract

Cutaneous leiomyomas are uncommon, benign tumours originating from the smooth muscles. They are pink-violet, red-brown or skin-coloured nodules with characteristic tenderness exacerbated by pressure, stress and temperature changes. They usually involve the extensor surfaces of the extremities and trunk. Multiple leiomyomas are mainly pilar leiomyomas. Familial leiomyomatosis is a genetically determined disease connected with uterine leiomyomas and known as multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis (MCUL). In the paper the case of a 56-year-old woman with multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis of the left shoulder and trunk with familial occurrence of similar skin changes is presented.

Key words: cutaneous leiomyomatosis, uterine leiomyomas.

Wprowadzenie

Mięśniaki (*leiomyomata*) są łagodnymi guzami wywodzącymi się z mięśni gładkich opisanymi po raz pierwszy przez Virchowa w 1854 r. [1]. Najczęściej występują w obrębie macicy, jednak w rzadkich przypadkach obserwuje się zmiany o charakterze mięśniaków na skórze. Biorąc pod uwagę pochodzenie zmian, mięśniaki skóry podzielono na trzy grupy:

- 1) *piloleiomyoma* – pochodzące z mięśnia przywłosowego mieszkła włosowego, występujące najczęściej;
- 2) *angioleiomyoma* – zazwyczaj pojedyncze guzy pochodzące z mięśniówki naczyń żylnych skóry;

- 3) *myoma dartos* – wywodzące się z błony mięśniowej naczadów płciowych lub brodawki sutkowej [2–4].

Najczęściej występujące mięśniaki z mięśni przywłosowych pojawiają się w młodym wieku, zazwyczaj między 2. a 4. dekadą życia. W odróżnieniu od pozostałych typów, charakteryzują się mnogim występowaniem (leiomyomatoza) i skłonnością do rodzinnego występowania. Umiejscowione są typowo na tułowiu i wyprostnych powierzchniach kończyn, jednak mogą pojawić się również na szyi, twarzy i zgięciowych powierzchniach kończyn [3]. W badaniu klinicznym stwierdza się zazwyczaj różowo-fioletowawe, czerwone lub cieliste guzki, wrażliwe na ni-

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: aleksandra.pazdrowska@onet.eu

ską temperaturę, tkliwe przy ucisku, co może wiązać się z uciskiem na włókna nerwowe lub obkurczaniem się włókien mięśniowych guza. Zazwyczaj obserwuje się układ łukowaty lub linijny zmian, czasem jednak rozmieszczenie wykwitów imituje zakażenie *Herpes zoster* [5–7]. W obrazie histologicznym zmianę tworzą przeplatające się wiązki komórek mięśni gładkich z typowymi wydłużonymi, tępo zakończonymi jądrami komórkowymi przypominającymi cygaro oraz obfitą kwasochłonną, zwakuolizowaną cytoplazmą [2, 4].

Mnogie mięśniaki skóry współwystępujące z mięśniakami macicy są genetycznie uwarunkowaną chorobą dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący, określaną jako zespół Reedsa lub mnoga mięśniakowatość skóry i macicy (*multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis* – MCUL, OMIM 150800). Zespół ten może predysponować do wystąpienia raka nerki (*hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer* – HLRCC, OMIM 605839).

W pracy przedstawiono przypadek kliniczny 56-letniej chorej z mnogimi mięśniakami skóry ramienia lewego i tułowia, mięśniakami macicy oraz rodzinnym występowaniem zmian o podobnej morfologii.



Ryc. 1. Skupisko różowo-sinawych guzków na ramieniu lewym



Ryc. 2. Skupisko guzków w okolicy łopatki prawej

Opis przypadku

Do poradni dermatologicznej zgłosiła się 56-letnia kobieta z powodu występujących u niej licznych guzków w obrębie lewego ramienia. W badaniu podmiotowym rozpoznano zmiany utrzymujące się od minimum 20 lat. Po przebytej 9 mies. wcześniej mastektomii lewej piersi chora zaczęła odczuwać tkliwość w obrębie wykwitów i zaobserwowała stopniowe dosiewanie zmian o tej samej morfologii. Występowanie guzków o podobnej morfologii chora podawała u brata, matki i babci.

W wywiadzie stwierdzono pojawianie się mięśniaków macicy, które usunięto w 1993 r., oraz raka piersi leczonego poprzez radykalną mastektomię lewej piersi w 2007 r. Chora leczona w przeszłości z powodu nadczynności tarczycy obecnie otrzymuje L-tyroksynę i znajduje się w stanie eutyreozы. Poza tym lekiem kobieta przyjmuje na stałe inhibitor aromatazy – anastrozol – jako kontynuację leczenia onkologicznego. Chora nie była wcześniej diagnozowana.

W badaniu przedmiotowym obserwowano liczne, niebolesne, nacieczone guzki o średnicy do 0,5 cm barwy sinofioletkowej i cielistej zgrupowane na lewym ramieniu oraz tkliwe wykwity o podobnej morfologii, nieco mniejszych rozmiarów, rozsiane na ramionach, dekolcie i tułowiu (ryc. 1, 2.). W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych (morfologia, badanie moczu, gospodarka lipidowa) nie stwierdzono odchyłeń od normy.

Pobrano wycinek z wykwitu zlokalizowanego na skórze ramienia lewej kończyny górnej. W badaniu histologicznym wykazano obraz charakterystyczny dla mięśniaka gładkokomórkowego (*leiomyoma*) (ryc. 3., 4.). Na podstawie badań klinicznego i histologicznego rozpoznano MCUL. Ze względu na udokumentowane ryzyko współistnienia nowotworu nerki wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i miednicy, w którym nie wykazano żadnych nieprawidłowości.

Omówienie wyników

Mnogie mięśniaki gładkokomórkowe skóry występują niezwykle rzadko. Znane jest rodzinne występowanie leiomyomatozy. Choroba dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Pierwsze przypadki opisali Kloepfer i wsp. w 1958 r., którzy po przeanalizowaniu rodowodów wysunęli hipotezę dziedziczenia tych zmian w sposób autosomalnie dominujący, co potwierdzono w kolejnych doniesieniach [3, 8, 9]. W opisywanym przypadku zaobserwowano rodzinne występowanie zmian, o schemacie dziedziczenia autosomalnym dominującym.

W piśmiennictwie podaje się współwystępowanie z opisywanymi zmianami skórnymi mięśniaków macicy nawet u 98% chorych kobiet, co może wiązać się z problemami rozrodu i koniecznością wykonania histerektomii [10–12]. Stwierdzone u chorej mnogie mięśniaki skóry współistniejące z mięśniakami macicy są genetycznie

uwarunkowaną chorobą dziedziczną w sposób autosomalnie dominujący określaną jako zespół Reedsa lub MCUL. Wiąże się on z mutacją genu kodującego fumarazę (*fumarate hydratase* – FH) – enzymu cyklu Krebsa, zlokalizowanego na chromosomie 1 (1q42.3-q43) [11, 13, 14]. W badaniach wykazano, że osoby z mnogimi mięśniakami skóry oraz obciążonym wywiadem rodzinnym w 90% mają mutację genu fumarazy i w konsekwencji rozpoznaje się u nich MCUL [15]. Obecnie znanych jest ok. 68 różnych mutacji [16]. U opisywanej chorej mięśniaki macicy stwierdzono w wieku 37 lat. Pacjentka przeszła dwa porody siłami natury, nie roniła.

Mnoga mięśniakowatość skóry i macicy może predysponować do wystąpienia HLRCC. Ryzyko rozwoju nowotworu w zależności od źródła szacuje się na 2–6% [15]. Wyniki nowszych badań wykazały rozwój nowotworu nawet u 24% chorych z mutacją genu FH, a nawet w 75% przypadków mutacji R58X [17, 18]. Do 2005 r. było zgłoszonych ponad 100 rodzin z HLRCC, głównie w Europie i Ameryce Północnej [11, 13, 19–23]. Z HLRCC najczęściej wiąże się rak brodawkowaty nerki typu 2 [20] należący do wyjątkowo złośliwych i trudnych do wykrycia podtypów. W ultrasonografii masy guza są często izoechogeniczne, co wiąże się z koniecznością wykonywania bardziej czułych badań, takich jak tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) [11, 24, 25]. Prezentowana pacjentka jest pod stałą opieką onkologiczną.

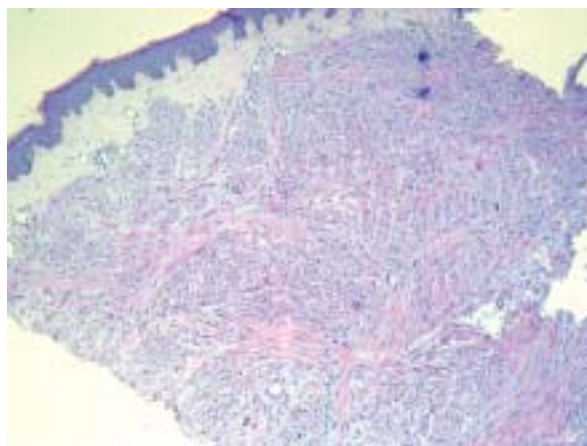
Poza udowodnionym związkiem z HLRCC u osób z mnogimi mięśniakami skóry zwraca uwagę występowanie innych nowotworów. Należą tu m.in.: mięśniakomięsaki skóry i macicy [12], rak piersi, prostaty, szpiczak mnogi, ziarnica złośliwa, przewlekła białaczka limfocytowa oraz guzy podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumours* – GIST). Dotychczas nie udowodniono związku przyczynowo-skutkowego między większością tych nowotworów a mutacją genu FH. W przypadku raka prostaty dowiedziano nawet, że mutacja genu fumarazy nie predysponuje do zachorowania [26]. Mięśniakomięsaki skóry odnotowano przede wszystkim w Finlandii. Jeden przypadek pochodził z Ameryki Północnej [11]. Stwierdzono również współistnienie mnogich mięśniaków skóry z przewlekłą białaczką limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) oraz przewlekłą białaczką szpikową (*chronic myeloid leukemia* – CML) [27]. Włoscy naukowcy na podstawie obserwacji wykwitów, które pojawiły się w przebiegu CLL, ostrożnie sugerują, że nagły wysiew mnogich zmian o charakterze mięśniaków może być nowym rodzajem zespołu paraneoplastycznego towarzyszącego chorobom rozrostowym [28]. Rzadkim przypadkiem jest również opisane współistnienie mięśniaków skóry i GIST [29] oraz mięśniaków skóry i gruczolaka wielopostaciowego ślinianki przyusznej [30].

Interesujące z punktu widzenia opisywanej chorej jest współwystępowanie MCUL z rakiem piersi. Wyniki badania dotyczącego tego zagadnienia przeprowadzonego w Finlandii ukazują, że FH nie jest istotnym genem pre-

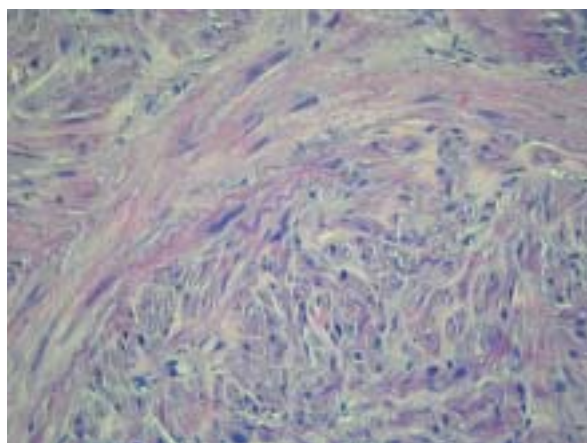
disponującym do rodzinie występującego raka piersi. Nowotwór ten stwierdzono tylko u 3 z 49 pacjentek z MCUL/HLRCC. Dotychczas nie przeprowadzono kolejnych badań nad potencjalnym wpływem mutacji FH na rozwój raka piersi [26].

Poza współwystępowaniem mięśniaków skóry z nowotworami udokumentowano wiele powiązań tych zmian z innymi schorzeniami, takimi jak: zespół Gardnera, polipowatość jelit, kostniaki, nieprawidłowości kości skalistej [31], cysty epidermoidalne, zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) [32] i zespół wielogruczołowy typu pierwszego (MEN I) [10]. W opisywanym przypadku nie stwierdzono współistnienia żadnej z tych jednostek chorobowych.

Uwzględniając informacje uzyskane z badania klinicznego, wywiadu, badań dodatkowych chorej oraz dane pochodzące z piśmiennictwa naukowego, autorzy rozważają prawdopodobne powiązanie rodzinie występującej mięśniakowatości ze współistniejącym nowotworem piersi. Nie można jednoznacznie udowodnić związku nowo-



Ryc. 3. Fragment guzka zbudowanego z przeplatających się wiązek komórek mięśni gładkich (H + E, powiększenie 100x)



Ryc. 4. Komórki mięśni gładkich o długich, tępo zakończonych jądrach i kwasochłonnej cytoplazmie, w której na przekroju poprzecznym widać wakuole (H + E, powiększenie 400x)

tworu ze zmianami skórnymi, jednak liczne doniesienia naukowe wskazują na ryzyko nowotworzenia u tych chorych. Warto zwrócić uwagę na fakt pogorszenia się stanu dermatologicznego chorej, pozostający w związku czasowym z rozpoznaniem nowotworu, który był bezpośrednią przyczyną skierowania pacjentki przez onkologa na konsultację dermatologiczną. Wymagane jest przeprowadzenie kolejnych badań w celu określenia charakteru tych powiązań i sprecyzowania, czy i w jakim stopniu defekt genu *FH* przyczynia się do rozwoju nowotworów innych niż rak nerki, czy być może powyższe zmiany skórne są raczej rewelatorem toczącego się procesu nowotworowego.

Reasumując, stwierdzenie u chorego mnogich mięśniaków skóry występujących rodzinnie oraz współistniejących z mięśniakami macicy powinno nasuwać rozpoznanie MCUL. Powiązanie tej choroby z nowotworami złośliwymi, a w szczególności z rakiem brodawkowatym nerki, zobowiązuje do zachowania czujności onkologicznej oraz regularnego wykonywania badań obrazowych jamy brzusznej i miednicy u tych chorych. Niezbędna jest także regularna kontrola ginekologiczna pod kątem występowania mięśniaków deformujących jamę macicy, mogących być przyczyną krwawień i niepłodności. Ze względu na rodzinne występowanie choroby badania powinny obejmować również krewnych chorych, u których stwierdza się zmiany skórne o podobnej morfologii.

Piśmiennictwo

- Virchow R. Über Makroglossie und pathologische Neubildung quergestreifter Muskelfasern. *Virchows Arch Pathol Anat* 1854; 7: 126-38.
- Du Vivier A. Atlas dermatologii klinicznej. Urban & Partner, Warszawa 2002; 156.
- Fisher ZW, Helwig EB. Leiomyomas of the skin. *Arch Dermatol* 1963; 88: 510-20.
- Spencer JM, Amonette RA. Tumors with smooth muscle differentiation. *Dermatol Surg* 1996; 22: 761-8.
- Berendes U, Kühner A, Schnyder UW. Segmentary and disseminated lesions in multiple hereditary cutaneous leiomyoma. *Humangenetik* 1971; 13: 81-2.
- Smith CG, Glaser DA, Leonardi C. Zosteriform multiple leiomyomas. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 272-3.
- Agarwalla A, Thakur A, Jacob M, et al. Zosteriform and disseminated lesions in cutaneous leiomyoma. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 446.
- Kloepfer HW, Krafchuk J, Derbes V, Burks J. Hereditary multiple leiomyoma of the skin. *Am J Hum Genet* 1958; 10: 48-52.
- Fernandez-Pugnaire MA, Delgado-Florencio V. Familial multiple cutaneous leiomyomas. *Dermatology* 1995; 191: 295-8.
- Garman ME, Blumberg MA, Erns R, Raimer SS. Familial leiomyomatosis: A review and discussion of pathogenesis. *Dermatology* 2003; 207: 210-3.
- Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomas and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 95-106.
- Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357: 293-8.
- Kiuru M, Launonen V, Hietala M, et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a twohit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 2001; 159: 825-9.
- Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al.; The Multiple Leiomyoma Consortium. Germline mutations in *FH* predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002; 30: 406-10.
- Alam NA, Olpin S, Leigh IM. Fumarate hydratase mutations and predisposition to cutaneous leiomyomas, uterine leiomyomas and renal cancer. *Br J Dermatol* 2005; 153: 11-7.
- Badeleoe S, van Geel M, van Steensel MA, et al. Diffuse and segmental variants of cutaneous leiomyomatosis: novel mutations in the fumarate hydratase gene and review of the literature. *Exp Dermatol* 2006; 15: 735-41.
- Wei MH, Toure O, Glenn GM, et al. Novel mutations in *FH* and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet* 2006; 43: 18-27.
- Varol A, Stapleton K, Roscioli T. The syndrome of hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC): The clinical features of an individual with a fumarate hydratase gene mutation. *Austral J Dermatol* 2006; 47: 274-6.
- Launonen V, Vierimaa O, Kiuru M, et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 3387-92.
- Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, et al. 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: 1241-52.
- Kiuru M, Lehtonen R, Arola J, et al. Few *FH* mutations in sporadic counterparts of tumor types observed in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer families. *Cancer Res* 2002; 62: 4554-7.
- Martinez-Mir A, Glaser B, Chuang GS, et al. Germline fumarate hydratase mutations in families with multiple cutaneous leiomyomata. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 741-4.
- Chuang GS, Martinez-Mir A, Horev L, et al. Germline fumarate hydratase mutations and evidence for a founder mutation underlying multiple cutaneous and uterine leiomyomata. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 577.
- Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Enzan H. Review of papillary renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003; 18: 487-94.
- Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003; 170: 2163-72.
- Kiuru M, Lehtonen R, Eerola H, et al. No germline *FH* mutations in familial breast cancer patients. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 506-9.
- Cairey-Remonnay S, Salard D, Algros MP, Laurent R. Multiple familial cutaneous leiomyoma. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 1017-20.
- Vergani T, Betti R, Uziel L, et al. Eruptive multiple sporadic cutaneous piloleiomyomas in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2000; 143: 907-8.
- Lamba M, Verma S, Prokopetz R, et al. Multiple cutaneous and uterine leiomyomas associated with gastric GIST. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 332-5.
- Ocampo-Candiani J, Vázquez-Martínez O, Regalado-Briz A, et al. Cutaneous leiomyomatosis and parotid pleomorphic adenoma. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 642-5.
- Sangüeza P, Sangüeza O, Sangüeza L, et al. Eruptive and progressive cutaneous leiomyomatosis associated with cerebrovascular abnormalities and osteoma of the petrous bone. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1989; 17: 169-73.
- Kanitakis J, Carbonnel E, Chouvet B, et al. Cutaneous leiomyomas (piloleiomyomas) in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1338-40.