

Leiomiomas cutáneos: revisión clinicopatológica y epidemiológica

Cutaneous leiomyomas: a clinicopathological and epidemiological review

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0914>

A.D. Agulló Pérez¹, M.A. Resano Abárzuza², A. Córdoba Iturriagagoitia³, G. Aisa Rivera³, A. Patiño García⁴, J.I. Yanguas Bayona⁵

RESUMEN

Fundamento. Los leiomiomas cutáneos, superficiales o suprafasciales, se dividen en tres variantes: piloleiomiomas (PL), angioleiomiomas (AL) y leiomiomas genitales (LG) que incluyen las formas vulvares, escrotales y areolares. El objetivo fue establecer las características clinicohistológicas y la incidencia de cada variante, y las posibles asociaciones con neoplasias internas.

Material y métodos. Se revisaron 255 casos de leiomiomas cutáneos diagnosticados entre 1982 y 2018 en los servicios de Anatomía Patológica de tres centros hospitalarios (Navarra y Alicante). Se describieron y compararon variables demográficas, clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas.

Resultados. La incidencia en Navarra de PL fue 4,3 casos por año y millón de habitantes, de AL 20 y de LG 1,4. Las formas cutáneas suponen aproximadamente el 3,5 % del total de leiomiomas. La población con PL sufrió más frecuentemente cáncer de mama (OR=4,8; IC95%: 1,3-17,4; p=0,006). Los leiomiomas areolares son de pequeño tamaño, acompañados de dolor local, predominantemente fasciculares o sólidos, con muy rara afectación del tejido celular subcutáneo y escasa atipia. Esto contrasta con el resto de LG, de tamaño medio y rara vez dolorosos, predominantemente nodulares, con frecuente afectación del tejido celular subcutáneo y atipia.

Conclusiones. Se aporta información sobre las características clinicohistológicas de las distintas variantes de leiomiomas, según las cuales debería replantearse la clasificación de los leiomiomas areolares fuera del grupo de LG. Se detectó una asociación entre PL y carcinoma de mama que deberá confirmarse en futuros estudios para determinar si este leiomioma constituye un marcador de riesgo de cáncer de mama en mujeres.

Palabras clave. Leiomioma. Angioleiomioma. Piloleiomioma. Leiomioma areolar. Cáncer de mama.

ABSTRACT

Background. Cutaneous, superficial and or suprafascial leiomyoma are divided into three variants: piloleiomyomas (PL), angioleiomyomas (AL) and genital leiomyomas (GL) that include the vulvar, scrotal and areolar forms. This study set out to establish the clinical and histological characteristics and incidence of each variant, and any likely associations with internal neoplasms.

Methods. A review was carried out of 255 cases of cutaneous leiomyomas diagnosed between 1982 and 2018 at the Pathology departments of three hospitals (Navarra and Alicante). Demographic, clinical, histological and immunohistochemical variables were described and compared.

Results. The incidence of PL in Navarra was 4.3 cases per million inhabitants a year, with another 20 cases of AL and 1.4 cases of GL. Cutaneous forms make up approximately 3.5% of the total leiomyomas. The population with PL suffered more frequently from breast cancer (OR=4.8; CI 95%: 1.3-17.4; p=0.006). Nipple leiomyomas are small, accompanied by localised pain, and are predominantly fascicular or solid, with very infrequent effect on the subcutaneous cellular tissue and scarce atypia. This makes for a contrast with the other GLs, which are medium sized and infrequently painful, predominantly nodular, and frequent effect on the subcutaneous tissue and atypia.

Conclusions. The information provided here about the clinical and histological characteristics of the different varieties of leiomyomas indicate that there is a need to reconsider the classification of nipple leiomyomas outside the group of GLs. An association between PL and breast carcinoma was detected, which needs to be confirmed in future studies so as to determine if this leiomyoma is a risk marker for breast cancer.

Keywords. Leiomyoma. Angioleiomyoma. Piloleiomyoma. Nipple leiomyoma. Breast cancer.

An. Sist. Sanit. Navar. 2021; 44 (2): 163-176

1. Servicio de Dermatología. Hospital Marina Salud de Denia. Alicante.
2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Tudela. Tudela. Navarra.
3. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
4. Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
5. Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:

Alfredo Daniel Agulló Pérez
Servicio de Dermatología
Hospital Marina Salud de Denia
Avd. Marina Alta, s/n
03700 Dénia
Alicante
E-mail: alfredoagullo@gmail.com

Recepción: 10/07/2020
Aceptación provisional: 15/09/2020
Aceptación definitiva: 02/10/2020

INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas cutáneos (LC), superficiales o suprafasciales, constituyen un grupo de neoplasias benignas poco frecuentes, derivadas de las células musculares lisas presentes en la dermis y el tejido celular subcutáneo. Pueden aparecer de forma esporádica o hereditaria, y se describieron por primera vez en el siglo XIX¹. Son tumores de buen pronóstico, en los que su exéresis, mediante cirugía simple, se considera curativa.

Todos los leiomiomas superficiales (LS) están constituidos por una proliferación de células fusiformes eosinófilas, con núcleo en forma de puro, normalmente bien diferenciadas, que se disponen agrupadas en haces y forman estructuras compactas o infiltrativas. Se clasifican en tres tipos: pilo-leiomiomas (PL), con origen en el músculo piloerector de la unidad folicular dérmica; angioleiomiomas (AL), derivados de la pared de los vasos sanguíneos de la dermis reticular e hipodermis y leiomiomas genitales (LG), originados del músculo liso del dartos escrotal, del dartos *muliebris* vulvar y de la estructura muscular dérmica del complejo areola-pezones.

A pesar de existir varias series de casos publicadas¹⁻¹⁸, algunos subtipos de leiomioma han recibido poca atención en la literatura y, debido a ello, no existe consenso respecto a algunas de sus características clínico-histológicas. En el caso concreto de los leiomiomas areolares, las diferencias con el resto de LG y su clasificación dentro de ese grupo ha sido cuestionada por varios autores^{2,11}.

Los datos epidemiológicos de las tres variantes son muy limitados, por lo que su peso dentro del total de los leiomiomas no es conocido, estimándose en un 4%⁸.

Aunque se acepta mayoritariamente que los LG constituyen la variante menos frecuente, hay autores con posturas encontradas sobre qué variante es la más frecuente. Dentro de los LG, la subvariante areolar cuenta únicamente con tres series de casos publicadas y se estima que existen menos de sesenta casos reportados en la literatura⁴⁻¹⁹⁻²¹.

El diagnóstico diferencial entre los leiomiomas con rasgos atípicos y los leiomiomas mejor diferenciados es objeto de debate desde hace varias décadas, especialmente para los PL y los LG. Distintos autores han propuesto la creación de una entidad intermedia donde incluir las formas relativamente bien diferenciadas con rasgos atípicos y, en el caso de los leiomiomas dérmicos (LSD), algunos autores han propuesto reclasificarlos como neoplasias atípicas, dado su buen pronóstico y su dudosa capacidad de metástasis a distancia^{4,5,19-21}.

Recientemente se ha descrito la mutación responsable de hasta el 80% de los casos de leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple (síndrome de Reed). El gen afectado codifica una enzima del ciclo de Krebs conocida como fumarato hidratasa (FH). Dado que se trata de una mutación en la línea germinal y hereditaria, se ha sugerido que podría asociarse con otros tumores y síndromes, aunque el mecanismo responsable del desarrollo tumoral no se conoce por completo²². Tampoco se conoce la etiopatogenia de los PL esporádicos, los AL y los LG.

La mayoría de trabajos previos sobre leiomiomas se limitan a una de las tres variantes^{7,14} o bien incluyen distintos tipos sin tener en cuenta que son variantes diferentes¹⁵. Otras series incluyen formas benignas y malignas de forma conjunta^{5,6,11,12}. No hemos encontrado revisiones comparativas entre las tres variantes en la literatura. En lo que se refiere a Navarra, solo hay un caso de leiomioma escrotal publicado por Jiménez Aristu y col en 2003²³.

Por ello, el objetivo de esta revisión es establecer las características clinicohistológicas de las distintas variantes de leiomiomas cutáneos, aportar datos sobre la incidencia de cada variante y las posibles asociaciones con neoplasias internas. Para ello, presentamos una de las series más amplia de leiomiomas cutáneos, la revisión clínico-histológica más amplia de PL, la segunda más amplia en leiomiomas areolares y escrotales y la primera en introducir datos de incidencia sobre las tres variantes de LC y en estudiar la prevalencia de neoplasias asociadas a cada una de ellas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de los casos de leiomioma diagnosticados en los servicios de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Navarra, del Hospital de Tudela en Navarra y del Hospital Marina Salud de Denia en Alicante, entre los años 1982 y 2018.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos centralizadas de los servicios de Anatomía Patológica de los hospitales participantes a partir de los términos leiomioma, leiomioblastoma, piloleiomioma y angioleiomioma. Los datos referentes a los pacientes se codificaron de forma anonimizada, no utilizando ni extrayendo datos que permitieran identificar al paciente. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica con medicamentos de Navarra.

De cada tumor y/o paciente asociado se revisaron los parámetros demográficos (edad al diagnóstico, sexo) y clínicos (tamaño tumoral en cm, tiempo de evolución en años, tiempo de seguimiento, tumores asociados, sintomatología, localización anatómica, forma única o múltiple, evolución tras tratamiento). Los casos sin datos clínicos se incluyeron únicamente para la revisión histológica (localización a nivel cutáneo, número de mitosis en 10 campos de gran aumento [/ 10×10 gca]), tamaño histológico, patrón de crecimiento, arquitectura tumoral, grado de atipia celular, presencia de necrosis, ulceración, estroma mixoide, anejos atrapados, infiltrado linfocitario, acantosis, hiperpigmentación epidérmica). Se registraron también los resultados inmunohistoquímicos (IHQ) obtenidos con anticuerpos frente a actina específica de músculo liso (SMA), h-caldesmon (h-CD), desmina, calponina, α 100, vimentina, receptores de estrógenos y receptores de progesterona. Todas las tinciones IHQ contaban con control externo en el mismo cristal. La inmunorreactividad del tejido se dividió en positivo, positivo débil y negativo.

La arquitectura tumoral se diferenció en tres patrones:

- infiltrativo: haces celulares poco cohesivos extendiéndose entre el tejido normal circundante

- sólido: masa tumoral de celularidad densa que desplaza e infiltra levemente el tejido sano circundante, dejando unos límites relativamente definidos pero no claramente demarcados
- nodular o encapsulado: formas densamente celulares que desplazan el tejido sano circundante, en ocasiones recubiertas de un área fibrosa y cuyos límites pueden delimitarse con una línea.

La localización histológica se dividió en: dermis superficial, dermis superficial-media, dermis media, dermis media-profunda, dermis profunda, dermis completa, dermis profunda-tejido celular subcutáneo (TCS), dermis completa-TCS y TCS.

Los AL se clasificaron según los subtipos histológicos más ampliamente aceptados: sólido/capilar (masa tumoral densa, de elevada celularidad, con múltiples vasos de pequeño tamaño en su seno), venoso (gruesas paredes musculares de las que parten haces de células tumorales perpendiculares a la luz del vaso) y cavernoso (vasos de luces dilatadas y paredes musculares finas, a veces agrupados en racimos, que se integran con la masa tumoral intervacular)¹⁴. En caso de presentar rasgos de más de un subtipo, se tuvo en cuenta el predominante.

Las localizaciones corporales fueron cuero cabelludo (CC), cara, cuello, tronco, extremidades superiores (EES), manos (no incluidas en EES), genitales, extremidades inferiores (EEI) y pies (no incluidos en EEI).

Para determinar la prevalencia de tumores dolorosos, se consideraron positivos aquellos casos manifiestos en la historia clínica. Se consideraron negativos los descritos en los informes como asintomáticos y los que contaban con una descripción clínica detallada y un diagnóstico diferencial de lesiones no dolorosas. El resto de las lesiones no se contabilizaron.

Se consideraron formas múltiples aquellas presentes en el mismo paciente (al menos dos) independientemente de no estar agrupadas o de aparecer con años de diferencia.

Para el estudio de neoplasias asociadas se utilizó como grupo de comparación pa-

cientes con otra variante de leiomioma. Los casos con pólipos intestinales con displasia severa o carcinoma *in situ* se consideraron neoplasia; no se contabilizaron los pacientes con cáncer cutáneo. Se revisaron los casos de pacientes con leiomiomas para descartar casos de transformación maligna.

La edad media al diagnóstico en los casos múltiples se calculó teniendo en cuenta la edad al diagnóstico de la primera lesión. Para la distribución corporal de las lesiones se contabilizó una única vez las formas múltiples agrupadas en la misma localización.

Se realizó un análisis descriptivo para las variables continuas, calculando los estadísticos de tendencia central y dispersión según su distribución: media y desviación típica (DT) o mediana y rango intercuartil (RIC), además de los valores extremos (rango). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y porcentajes. En el caso de las neoplasias asociadas y su comparación con el grupo control, se utilizó la prueba exacta de Fisher y se calculó la *odds-ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados mediante el programa informático SPSS versión 25.0 para Windows.

Los datos de incidencia se calcularon en función de los nuevos pacientes con leiomioma y no del número de leiomiomas diagnosticados durante ese periodo. La prevalencia entre sexos se calculó obviando los casos múltiples. Los casos del Hospital Marina Salud de Denia no se incluyeron en la revisión epidemiológica del área de Navarra.

RESULTADOS

De los 530 registros obtenidos, se descartaron las formas profundas, los casos repetidos y los AL anteriores a 2007. De los 274 casos restantes, cinco se reclasificaron en otra variante de LC y 14 no se incluyeron por presentar dudas diagnósticas con otras entidades o corresponder a tumores profundos. Sí se incluyeron en el estudio 15 casos sin cristal disponible pero con descripción histológica detallada.

En total, se incluyeron en este estudio 255 casos valorables para revisión: 88 (34,5%) PL en 75 pacientes, 152 (59,6%) AL y 15 (5,9%) LG (diez escrotales, cuatro areolares y un vulvar). El Hospital Marina Salud de Denia únicamente contribuyó con siete PL y un LG.

La incidencia acumulada de los PL en Navarra entre 2007 y 2018 fue de 5,19 pacientes cada 100.000 habitantes en 12 años, lo que equivale a una incidencia anual de 4,3 casos por millón de habitantes; en el caso de los AL, la incidencia fue de 20 casos anuales por millón de habitantes²⁴, y para los LG, 1,4 casos por millón de habitantes (0,94 casos escrotales y 0,47 areolares). Dada la población actual de Navarra (636.465), se puede estimar una incidencia anual de 2,4 casos de PL, 11,7 de AL y 0,7 casos de LG (0,47 escrotales y 0,19 areolares). En 2017 y 2018, las formas cutáneas supusieron el 3,5% del total de leiomiomas biopsiados (37 de 1053). La descripción demográfica completa de cada variante se detalla en la tabla 1.

Clínica

Pileleiomiomas

La prevalencia de neoplasias en pacientes con PL fue del 20%; desagregado por sexo fue un 4% mayor en mujeres que en varones (21,4 vs. 17,4%), siendo las diferencias no significativas ($p = 1$). Los cánceres más frecuentes fueron el de mama ($n = 5$) y el de colon ($n = 3$). El 18% de las mujeres con PL asociaron también leiomiomas uterinos, de las cuales uno presentaba síndrome de Reed (mutación FH confirmada genéticamente). Considerando únicamente los casos solitarios, sin leiomiomas uterinos asociados ni antecedentes familiares, a fin de eliminar la posible implicación potencial de la FH, la prevalencia de cáncer de mama entre mujeres fue del 15,8%.

La localización más frecuente de los PL fue la EESS y el tronco (Tabla 2). El tamaño clínico medio fue 0,73 cm, similar en formas múltiples y solitarias (media 0,62 cm y 0,75cm, mediana 0,6 cm para ambos). La mayoría de los casos eran pápulas firmes induradas

Tabla 1. Características de las variantes de leiomioma

Característica	Piloileiomioma	Leiomioma genital			Angioleiomioma
		Areolar	Escrotal	Vulvar	
Sexo (mujer)	49,1%	50%	0	100%	54,3%
Edad (años)					
Media (DT)	50,3 (18,64)	50,5 (6,4)	60 (16,8)	-	55,6 (15,3)
Mediana (RIC)	51 (41-61)	49 (45-57)	67,5 (50-72)	45	58 (46-67)
Rango	2-91	45-59	25-74	-	5-83
Hombre/mujer*	54/44	49/52		-/45	54,9/56,5
Tamaño (mm)					
Media (DT)	7,3 (5,5)	6,7 (2,3)	21 (10,5)	-	10 (5)
Mediana (RIC)	6	8	22	10	10
Rango	2-3	4-8	6-40	-	3-30
Arquitectura tumoral [n (%)]					
Fascicular	44 (53)	3 (75)	1 (10)	-	1 (0,7)
Nodular	10 (12)	-	7 (70)	-	141 (95)
Sólida	29 (34,9)	1 (33)	2 (20)	1 (100)	5 (3,4)
Tipo de crecimiento (%)					
Expansivo	44	-	-	-	60
Mixto	32		100	-	20
Infiltrativo	24	100	-	100	20

DT: desviación típica; RIC: rango intercuartil; *: media (DT); -: no calculable.

de normocoloreadas a rosadas, con un caso aislado pediculado. El 45,2% resultaron dolorosos al roce o la presión. Los pacientes con formas múltiples representaron solo el 26,1% del total, con mediana de edad muy similar en formas múltiples (49,5) y solitarias (48,7). Las formas solitarias se acompañaron de dolor en el 44% de los casos, y las múltiples en el 55%, no siendo las diferencias significativas.

El seguimiento de los pacientes tras el diagnóstico varió entre uno y 20 años. Únicamente reapareció (persistencia) un PL a los seis años de la primera extirpación, que había sido incompleta. Ninguno de los pacientes con PL desarrolló posteriormente un leiomiomasarcoma (LS).

Angioleiomiomas

La prevalencia de neoplasias en pacientes con AL fue del 9,3%; en varones fue el doble que en mujeres (14,8 vs. 6,17%), siendo las diferencias no significativas ($p=0,153$). Los cánceres más frecuentes fueron endo-

metrio, próstata, colon y tiroideos (todos con dos casos), con una prevalencia individual del 1,3%. La prevalencia de cáncer de mama fue del 0,7%. El cáncer de mama fue estadísticamente más prevalente en AL que en PL fueron significativas (OR = 4,8; IC95%: 1,3-17,4; $p=0,006$).

Los AL se localizaban principalmente en EEII y pies (Tabla 2), sin diferencias por sexo. El tamaño medio fue de 1 cm (Tabla 1). Clínicamente se presentaban como un nódulo normocoloreado doloroso a la palpación. La clínica más frecuente fue el dolor local, presente en el 78% de los casos ($n=65$); todas las formas fueron solitarias. Con un seguimiento medio de seis años no se observaron recidivas ni transformación maligna en ninguno de los pacientes.

Leiomiomas genitales

Ningún LG asoció neoplasia interna. Los escrotales fueron los más frecuentes ($n=10$) seguidos de areolares ($n=4$) y vulvar ($n=1$). El

Tabla 2. Localización anatómica de los piloleiomiomas y angioleiomiomas del estudio

Localización	Piloleiomioma n (%)	Angioleiomioma n (%)
Cuero cabelludo	3 (3,6)	2 (1,5)
Cara	5 (6,0)	7 (5,2)
Cuello	5 (6,0)	-
Extremidades superiores	24 (28,9)	15 (11)
Tronco	24 (28,9)	4 (2,9)
Genitales	1 (1,2)	1 (0,7)
Extremidades inferiores	21 (25,3)	74 (54,4)
Pies	0 (0)	33 (24,3)
	83	136

tamaño medio de los escrotales fue de 2,1 cm, de los areolares 0,67 cm y el vulvar 1 cm. No se objetivó recidiva posterior en ninguno de ellos. Entre los LG, el vulvar fue el único extirpado de forma incompleta; a los dos años de seguimiento no presentaba recidiva clínica.

Histología

Piloleiomiomas

La mayoría de PL se situaban en la dermis papilar y reticular superficial (39,2%) (Fig. 1), dermis completa (24,1%) y dermis reticular (13,9%). Un 14,8% de los casos llegaban a tocar el TCS sin infiltrarlo. El 53% de los PL tenían un patrón fascicular con crecimiento infiltrativo (Tabla 1).

Todos los casos eran bien diferenciados con atipia leve, salvo cinco casos que mostraban cierto pleomorfismo (6,4%). Se encontraron mitosis aisladas en el 5,9% de los PL (tres de ellos con una mitosis / 10 cga, otro con dos y otro con tres). El 62,5% de los PL presentaba algún anejo atrapado en la masa tumoral; en casi la mitad de los casos (47,5%) se trataba de una glándula ecrina, en el 32,5% de un folículo y en el 12,5 % de ambos. Dieciocho casos presentaban estroma mixoide (28%). No se observó necrosis en ningún caso y uno presentó ulceración. No se observaron diferencias inmunofenotípicas entre las formas solitarias y las múltiples. La presencia de anejos intratumorales y de estroma mixoide se asoció con los PL ($p < 0,001$).

Angioleiomiomas

Los AL se localizaban completamente en el TCS en el 80,2% de los casos, en el 5% no tenían conexión con el TCS y se situaban íntegramente en la dermis, y en el resto de los casos el tumor afectaba a la dermis y al TCS. La forma más frecuente de AL fue la sólida (67,6%) (Fig. 1B), seguida de la venosa (28,3%) y de la cavernosa (4,1%). El 14,5% de los casos exhibía simultáneamente rasgos de dos o tres de los patrones descritos. Así, uno de los casos presentaba un componente claro de AL (con vasos y patrón nodular) en plano subcutáneo y otro componente asemejava un PL (infiltrativo y sin vasos asociados) en plano cutáneo.

La arquitectura fue nodular para el 96% de los casos, únicamente un caso presentó un patrón fascicular, cuatro casos presentaron un patrón sólido y un caso presentó áreas sólidas y nodulares. La mayoría de los casos (>90%) no presentaron mitosis, cinco AL mostraron 1 mitosis / 10 cga, un caso cuatro y otro dos. Se observó atipia leve en el 6,5% de los casos, de los cuales cuatro asociaron también 1 mitosis / 10 cga. En un caso se encontró un anejo (folículo) atrapado en la masa tumoral. La presencia de estroma mixoide intratumoral se observó en el 52% de los casos. Uno de los AL presentó ulceración y dos presentaron calcificaciones intratumorales. La presencia de anejos intratumorales y de estroma mixoide se asoció en nuestra serie con AL ($p = 0,024$).

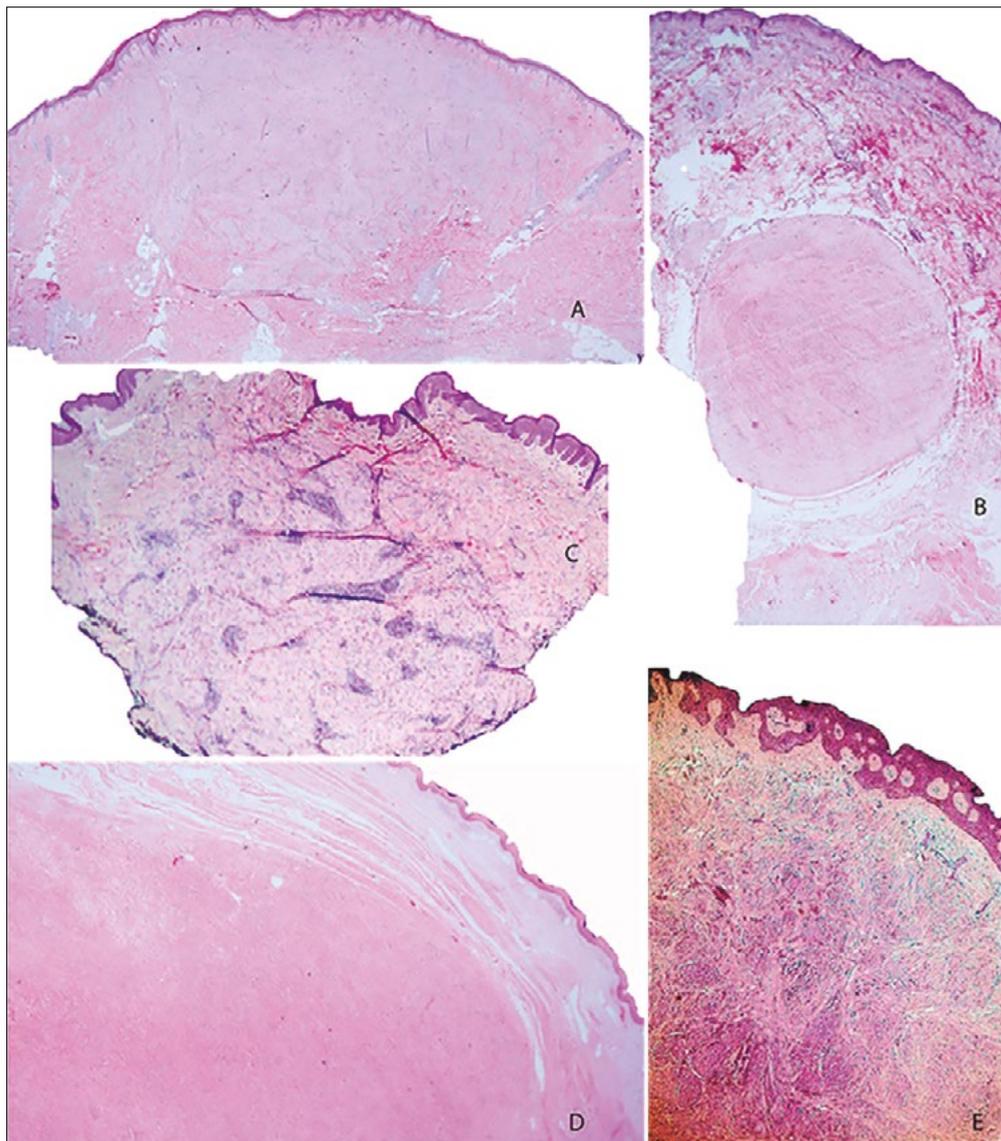


Figura 1. Imagen histológica de las variantes de leiomioma. **A.** Piloleiomioma. **B.** Angioleiomioma. **C.** Leiomioma vulvar. **D.** Leiomioma escrotal. **E.** Leiomioma areolar. Hematoxilina-eosina, x25.

Leiomiomas genitales

Las cuatro lesiones areolares se localizaron en la dermis reticular superficial y presentaban mayoritariamente un patrón fascicular (Fig. 1A). El 70% de los casos escrotales presentaban infiltración del TCS y se situaban en planos dérmicos más

profundos (dermis media-profunda), exhibiendo la mayoría (70%) un patrón nodular (Fig. 1D). La variante vulvar se situaba en dermis media y presentaba un patrón fascicular infiltrativo (Tabla 1, Fig. 1C).

Los cuatro casos areolares presentaron una buena diferenciación, sin atipias ni mitosis. Entre los 10 casos escrotales había

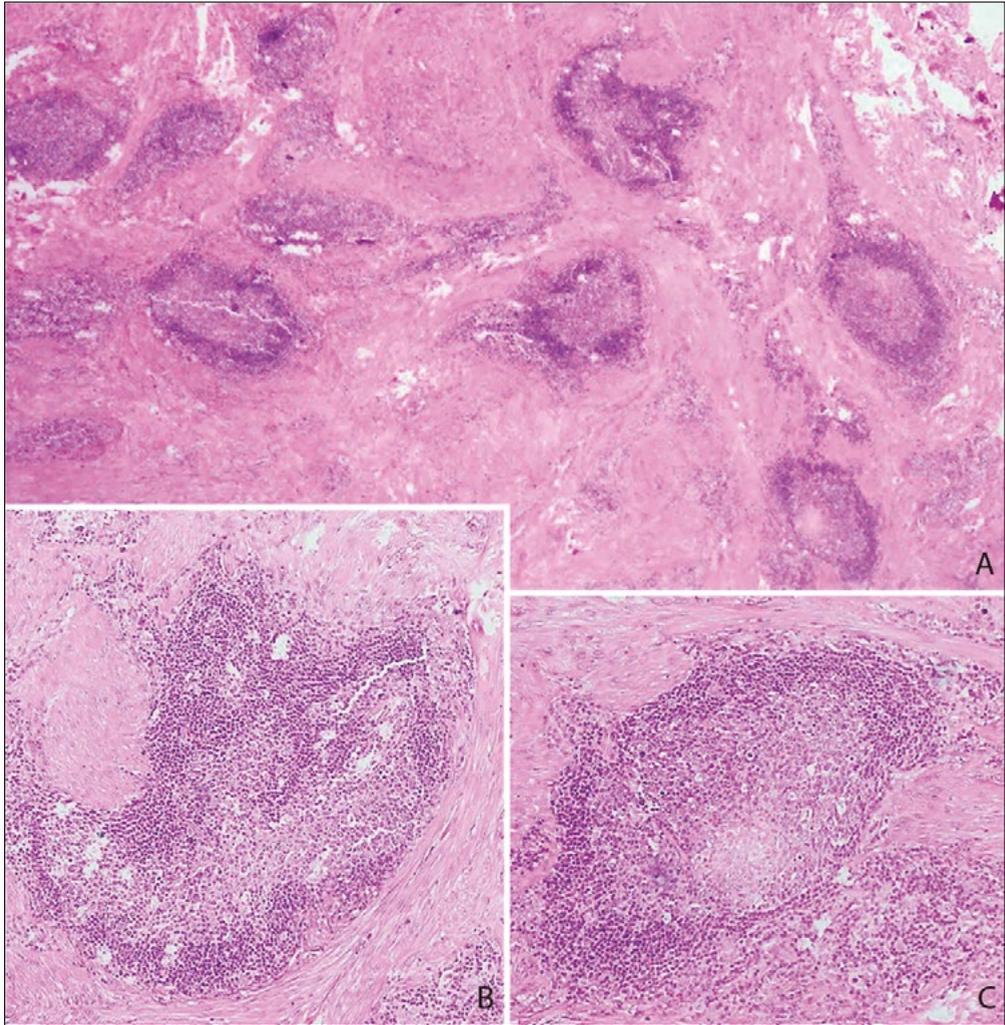


Figura 2. A. Leiomioma escrotal con infiltración linfocítica intratumoral organizada como centros germinales. Hematoxilina-eosina, x25. B, C. Detalle. Hematoxilina-eosina, x40.

uno con células de aspecto pleomórfico y 1-2 mitosis / 10 cga (ninguna aberrante), así como áreas con atipia ligera; otro presentó también áreas degenerativas con grandes núcleos pleomórficos, sin atipia ni mitosis. Uno de los leiomiomas escrotales se acompañó de agregados linfoides organizados como centros germinales; no presentaba atipia (Fig. 2).

La incidencia de tumores con rasgos atípicos o pleomórficos fue del 20% entre los LG escrotales, 0% para los areolares y el

único caso vulvar presentaba áreas con núcleos pleomórficos y células algo atípicas, así como un infiltrado linfoide denso, intersticial y perivascular. En ningún caso se objetivó ulceración epidérmica o necrosis.

Inmunohistoquímica

Se consideraron los resultados obtenidos en aquellos tipos de leiomiomas con al menos diez lesiones. La SMA fue el anticuer-

Tabla 3. Datos inmunohistoquímicos de cada variante de leiomioma

Antisuero	Pileoleiomioma	Leiomioma genital			Angioleiomioma
		Areolar	Escrotal	Vulvar	
Actina de músculo liso ^a	93% (43/44) ^b	100% (3/3)	100% (5/5)	100% (1/1)	100% (88/88)
Desmina	75% (19/24)	100% (1)	100% (5/5)	100% (1/1)	90% (27/30) ^d
h-caldesmon	100% (2)				100% (30/30)
Vimentina	85,7% (6/7)				100% (4/4)
Calponina	50% (1/2)				100% (3/3)
S-100	20% (3/15) ^c	0% (0/1)	0% (0/1)	100% (1/1)	20,8% (5/24) ^e
Receptores de estrógenos		100% (1/1)			50% (1/2)
Receptores de progesterona		100% (1/1)			50% (1/2)

a: cuatro tinciones de actina (en dos pileoleiomiomas y dos angioleiomiomas) se realizaron con el clon HHF35 y todas fueron positivas; b: dos casos fueron positivos débiles y focales; c: uno de los casos fue positivo débil y focal; d: tres casos positivos débiles y focales; e: tres de los positivos fueron débiles y focales.

po más sensible para identificar PL (93%). Los AL fueron positivos para la SMA y el h-CD en todos los casos. No se encontraron formas areolares positivas para receptores de estrógenos y de progesterona. Todos los datos inmunohistoquímicos están recogidos en la tabla 3.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los casos biopsiados, la incidencia anual en Navarra de los distintos tipos de leiomiomas (PL, AL y LG) se situaría muy lejos de otras entidades con dermatoscopia y/o presentación clínica similar como los dermatofibromas (154 casos biopsiados en 2018). Lógicamente, la incidencia real tanto para leiomiomas como para dermatofibromas será mayor, dado que no todos los pacientes con estas lesiones consultan ni tampoco se biopsian el 100% de los casos que lo hacen.

En relación a los PL, y según nuestros datos y las series más extensas publicadas, son tumores con similar incidencia entre mujeres y hombres, preferentemente solitarios, que aparecen entre los 35 y 60 años

con un pico de incidencia entre los 40 y 45 años (algo antes en las formas múltiples). Son dolorosos en un 50% y su localización más frecuente son las EESS y el tronco^{6-9,15,16}. Su diagnóstico diferencial comprende otros tumores dolorosos como el espiradenoma, el neuroma, el angiolipoma, el neurilemoma, o el tumor glómico.

Su histología es típicamente fascicular, siendo menos frecuente la arquitectura sólida y menos aún la nodular. Se localiza predominantemente en dermis reticular superficial, media y papilar, pudiendo encontrarse alguna mitosis aislada (no acompañada de pleomorfismo ni atipia). La sensibilidad de la SMA y el h-CD es superior a la desmina⁷⁻⁹, como se describe en el presente estudio (93 vs. 75%).

A diferencia de las primeras series de los años 50 y 60 del siglo pasado, en las que predominaban las formas múltiples^{6,15,16}, en las siguientes se observa un aumento gradual de los casos solitarios: 46% en la serie de 1997⁷, 53% en 2010⁸, 78% en 2013⁹ y 74% en la serie actual. Esto podría deberse a la mayor conciencia social respecto a los riesgos asociados al cáncer de piel.

A nivel etiopatogénico se ha descrito la mutación del gen FH como responsable de las formas múltiples y hereditarias; esta mutación se considera un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer y se ha descrito su asociación con distintas neoplasias internas, especialmente el cáncer renal, y otros síndromes^{10,22}. Poco se conoce, sin embargo, de la etiopatogenia de los PL esporádicos. En nuestra serie, tras revisar la presencia de neoplasias internas en la población con leiomiomas, hemos observado una asociación entre PL y cáncer de mama, que se seguía manteniendo al separar los casos hereditarios. En el grupo de PL esporádicos y múltiples no sindrómicos, el cáncer de mama es 20 veces más prevalente que entre la población general para un rango de edad similar (entre 30 y 70 años), siendo aparentemente menos agresivo²⁵. Para evaluar la asociación se ha comparado la prevalencia de cáncer de mama en el grupo con AL (con una media de edad ligeramente superior) y con PL. La prevalencia fue mayor en el grupo de PL siendo las diferencias estadísticamente significativas. Esta asociación no ha sido descrita previamente, aunque sí se ha sugerido entre los leiomiomas uterinos y el cáncer de mama²⁶. En cualquier caso, será necesario confirmar esta asociación con una muestra más amplia de PL y utilizando como control población general. También se ha observado una mayor prevalencia de neoplasias en varones con PL respecto a varones con AL, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los AL constituyen la variante más frecuente y estudiada, existiendo varias series con más de 200 casos. En nuestra revisión sobre la población de Navarra esta variante es casi cinco veces más frecuente que los PL y casi 16 veces más frecuente que el grupo de los LG²¹.

Dada la menor densidad de células musculares por la reducción del calibre vascular conforme se asciende hacia la epidermis, la mayoría de los AL se forman a nivel del TCS¹⁴, lo que explica la elevada proporción (80%) de AL con afectación del TCS en nuestra serie.

Los AL suelen aparecer con mayor frecuencia en mujeres, con un índice aproxi-

mado de 1:1,5, entre los 30 y los 70 años, con un pico de incidencia entre los 45 y los 65. Clínicamente suelen ser lesiones únicas, localizadas preferentemente en EEII, con un tamaño entre 1 y 2 cm, induradas, móviles, y dolorosas en el 66% de los casos^{14,27}. La etiopatogenia del dolor no se conoce con seguridad, pero se han sugerido varias teorías comunes a las otras variantes de LC: compresión nerviosa por el crecimiento tumoral, isquemia muscular por contracción de sus fibras, y secreción tumoral de factores algogénicos^{17,27-30}.

A nivel histológico, los AL se caracterizan por su tendencia a aparecer encapsulados por una cápsula fibrosa de grosor variable, no siempre completa, y a presentar vasos intratumorales. Las características de los AL en nuestro trabajo coinciden con la serie más extensa publicada hasta la fecha¹⁴, siendo la variante más frecuente la sólida, seguida de la venosa y cavernosa; el 14% de los tumores parecían exhibir rasgos de dos o incluso las tres subvariantes. El sexo predominante es el femenino para la sólida, el masculino para la cavernosa y ligeramente el masculino para la venosa¹⁴. Se acepta que estos tumores pueden presentar alguna mitosis y cierto pleomorfismo^{14,31,32}.

Los AL pueden expresar receptores de estrógenos y de progesterona determinados por IHQ³³, como se observó en la presente serie.

Los LG son muy poco frecuentes; la serie más extensa publicada¹¹ incluye 32 casos de los que solo 23 son LG. Respecto a la variante vulvar, el trabajo más amplio comprende 25 leiomiomas¹², mientras que la serie escrotal más extensa abarca 19 casos⁴. La variante vulvar suele ser similar en frecuencia a la escrotal por lo que, de acuerdo a los presentes resultados, puede estar infrareportada en nuestro medio. La forma areolar es la más infrecuente de todas; solo existen tres series en la literatura^{1,2,11}, la mayor de las cuales incluye únicamente seis lesiones¹. Nuestro trabajo constituye el segundo más extenso en formas areolares^{1,11} y el segundo más numeroso en formas escrotales⁴.

Los leiomiomas areolares aparecen con mayor frecuencia entre los 40 y 50 años,

siendo la edad media al diagnóstico de 41,14 años. Se presentan con más frecuencia en mujeres (3:1) y suelen ser de pequeño tamaño, entre 0,5 y 1 cm. Normalmente son nódulos normocoloreados, indurados y alrededor del 50% dolorosos. Histológicamente suelen presentar un patrón similar a los PL, tanto por su localización en dermis media y superficial como por su arquitectura de predominio folicular, siendo ligeramente más frecuente el patrón nodular. No suelen exhibir atipia y es muy rara la presencia de mitosis^{1,11,18}. La expresión inmunohistoquímica es similar a los PL, pero se han reportado algunos casos aislados de positividad a receptores de estrógenos (cuatro casos) y de progesterona (tres casos)^{1,11,18}; uno de nuestros casos fue positivo para estos dos receptores.

Los LG escrotales se diagnostican en pacientes de entre 24 a 79 años, situándose la mayoría de los casos entre 45 y 60 años (media 55,1 años). Clínicamente son tumores nodulares solitarios, normocoloreados frecuentemente asintomáticos (los casos dolorosos varían entre 0% y 25% según las series) y de mayor tamaño que las formas areolares y los PL, alrededor de 1,5-2 cm. A nivel histológico muestran un patrón predominantemente nodular en la mayoría de los casos, seguido de sólido e infiltrativo. Su localización predominante es la dermis media, con frecuentes extensiones al TCS. Es habitual encontrar pleomorfismo celular, como observamos en nuestra serie. Se han descrito casos con receptores androgénicos positivos^{4,11,33}.

Las series de casos con LG vulvares^{11,12} incluyen de forma indistinta formas benignas y malignas. Una revisión reciente³⁴ incluye tanto formas superficiales derivadas del dartos, como profundas derivadas del tejido erector y del ligamento redondo, lo que condiciona la interpretación de los resultados. En general los LG vulvares aparecen a edades más tempranas que los escrotales (35-40 años) y miden más de 1,5 cm. Se acompañan de dolor con mayor frecuencia que los escrotales, pero menos que los areolares, PL y AL (entre el 7 y el 50% de los casos según la serie). A nivel arquitectural más del 80% de los casos son nodu-

lares, a pesar de que la nuestra mostró un patrón fascicular. Hasta el 85% tiene afectación del TCS, la mayoría presentan alguna mitosis/10 cga (50% de los casos) y cerca del 40% exhiben rasgos de atipia. Pueden expresar positividad para receptores de estrógenos y progesterona^{5,11,12,35}.

Las diferencias clínico-histológicas entre las formas areolares y el resto de LG, así como sus similitudes con los PL, han llevado a varios autores a plantear si es adecuado clasificar los leiomiomas areolares como LG^{2,11}. Nosotros creemos que tanto estas diferencias (Tabla 4) como su distinta localización constituyen un motivo suficiente para plantear su separación del resto de LG. Por su similitud histológica parece conveniente incluirlos en un mismo grupo que los PL (a pesar de que estos aparentemente no expresen receptores hormonales) quizá como leiomiomas dérmicos, para diferenciarlos de los LG (con frecuente afectación del TCS) y de los AL (localizados casi exclusivamente en hipodermis).

La presencia de un infiltrado inflamatorio linfocítico prominente se ha descrito tanto en formas escrotales como vulvares. Se localiza normalmente en la periferia tumoral y suele asociarse a formas benignas sin llegar a ser patognomónico (se ha observado también en leiomiomas)^{4,11,13}. En nuestra serie se observó en el caso vulvar y en dos de los diez escrotales, en uno de los cuales el infiltrado era intratumoral y muy intenso, formando centros germinales, hallazgo no reportado previamente en la literatura.

La clasificación de las neoplasias de músculo liso y el punto de corte entre leiomiomas y LS sigue siendo objeto de controversia hoy en día. A esto contribuye: la heterogeneidad de los leiomiomas y su diferente tendencia a mostrar rasgos de *malignidad* (mitosis, atipia, ulceración, gran tamaño, infiltración del TCS, etc.), mayor en formas escrotales, vulvares y AL, y menor en PL y formas areolares; a la escasa agresividad de los LS dérmicos, y a la falta de correlación entre los signos histológicos de atipia y la incidencia de recidivas o afectación a distancia^{12,19,20}.

Todo ello ha provocado la creación de formas intermedias entre los leiomiomas y

Tabla 4. Comparativa de los diferentes rasgos clinicohistológicos de cada variante de leiomioma

	Afectación del TCS	Arquitectura tumoral	% con mitosis	Atipia celular	Tamaño (mm)*	Dolor
Pileoleiomioma	7,7%	85% fascicular /sólido	10%	8%	6,6	44%
Raj ⁷	5/53	44/53	15/53	5/53	5,7 (53)	17/39
Malhotra ⁸	-	27/27	0/27	-	-	-
Ghanadan ⁹ ,	0/20	20/20	0/20	0/20	6,52 (20)	9/19
Agulló	7/83	73/83	4/85	5/58	7,3 (80)	27/62
Leiomioma genital						
Areolar	0%	75% fascicular /sólido	0%	6%	8,7	70%
Hammer ¹	0/6	2/6	0/6	1/6	7 (6)	1/2
Nakamura ¹⁸	0/2	2/2	0/2	0/2	11 (2)	2/2
Newman ¹¹	0/4	2/4	0/4	0/4	7 (4)	1/1
Agulló	0/4	4/4	0/4	0/4	6,7 (4)	2/4
Escrotal	40%	62% nodular	3,5%	46%	20	4%
Matoso ⁴	-	11/19	0/19	13/19	10 (19)	0/19
Newman ¹¹	-	-	0/3	1/4	60 (4)	0/4
Agulló	4/10	7/10	1/10	1/10	21 (10)	1/2
Vulvar	80%	70% nodular	41%	44%	61	3,8%
Newman ¹¹	-	11/15	3/15	-	-	1/17
Tavassoli ¹²	-	-	11/25	9/25	34,1 (6)	-
Nielsen ⁵	16/18	-	-	-	-	-
Sun ³³	-	-	-	-	70 (23)	-
Agulló	0/1	0/1	0/1	1/1	10 (1)	0/1
Angioleiomioma	81%	95,9% nodular	6,7%	6,5%	15	60%
Hachisuga ¹⁴	-	-	-	-	15 (562)	327/562
Akizawa ²⁶	-	-	-	-	-	88/124
Ghanadan ⁹	5/5	5/5	-	-	50 (5)	4/5
Agulló	81/101	135/141	6/89	9/139	10 (90)	65/83

TCS: tejido celular subcutáneo.

los LS, bien a costa de la variante benigna (leiomiomas simplásticos o atípicos, término usado especialmente en las formas genitales)⁴, o bien por una reclasificación de LS dérmicos a neoplasia atípica de músculo liso. También ha causado la existencia de múltiples criterios para el diagnóstico del LS, que cambian según cada variante de leiomioma y coexisten a su vez con los criterios generales para LS, que en la práctica son solo empleables para las formas profundas^{5,11,12,20,21}.

A todo ello hay que añadir que histológicamente los LS dérmicos pueden no tener diferencias histológicas objetivas con los

LS subcutáneos, salvo la localización más profunda de los segundos, a pesar del comportamiento mucho menos agresivo de los LS dérmicos, su diferente origen (folicular o perivascular) y de sus probables diferencias a nivel de transcriptoma. Es probable que la diferenciación clara entre ambos tipos de LS y la existencia o no de formas benignas atípicas, sabiendo que no existe la progresión benigno-intermedio-maligno en estos tumores, deba esperar a un estudio comparativo mediante técnicas moleculares.

Entre las limitaciones de este estudio encontramos, además de las derivadas de

su carácter retrospectivo, que no ha sido diseñado para comparar incidencias de neoplasias entre los casos y un grupo control compuesto por población general, que el pequeño tamaño de muestra de alguna variante, por tratarse de lesiones muy poco frecuentes, ha podido limitar la potencia de las observaciones realizadas, y la probable infraestimación de las incidencias tumorales al trabajar únicamente con casos biopsiados.

Este estudio ha aportado datos sobre la incidencia aproximada de los leiomiomas en Navarra y ha realizado un compendio de las características clinicohistológicas de sus distintas variantes a partir de nuestros resultados y de la información de series previas disponible en la literatura. De acuerdo a las diferencias clínicas e histológicas encontradas, deberá replantearse la clasificación de los leiomiomas areolares dentro de los LG. Además, la elevada frecuencia de cáncer de mama observada entre las mujeres con PL apuntaría a un posible papel del PL como marcador de riesgo que deberá confirmarse en futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- HAMMER P, WHITE K, MENGDEN S 1, KORCHEVA V, RAESS PW. Nipple leiomyoma: a rare neoplasm with a broad spectrum of histologic appearances. *J Cutan Pathol* 2019; 46: 343-346. <https://doi.org/10.1111/cup.13423>
- GOKDEMIR G, SAKIZ D, KOSLU A. Multiple cutaneous leiomyomas of the nipple. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 468-469. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01451.x>
- RAMOS RODRIGUEZ AJ, GUO R, BRIDGES AG. Estrogen and progesterone receptor-positive bilateral nipple leiomyoma in a man. *Int J Dermatol* 2017; 56: 1512-1513. <https://doi.org/10.1111/ijd.13662>
- MATOSO A, CHEN S, PLAZA JA, OSUNKOYA AO, EPSTEIN JI. Symplastic leiomyomas of the scrotum: a comparative study to usual leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1410-1417. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000228>
- NIELSEN GP, ROSENBERG AE, KOERNER FC, YOUNG RH, SCULLY RE. Smooth-muscle tumors of the vulva. A clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 779-793. <https://doi.org/10.1097/00000478-199607000-00001>
- JANSSEN LH. Leiomyomata cutis. *Acta Derm Venereol* 1952; 32: 40-50.
- RAJ S, CALONJE E, KRAUS M, KAVANAGH G, NEWMAN PL, FLETCHER CD. Cutaneous pilar leiomyoma: clinicopathologic analysis of 53 lesions in 45 patients. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 2-9. <https://doi.org/10.1097/00000372-199702000-00002>
- MALHOTRA P, WALIA H, SINGH A, RAMESH V. Leiomyoma cutis: a clinicopathological series of 37 cases. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 337-341. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.74535>
- GHANADAN A, ABBASI A, KAMYAB HESARI K. Cutaneous leiomyoma: novel histologic findings for classification and diagnosis. *Acta Med Iran* 2013; 51: 19-24.
- 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. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.2.199>
- NEWMAN PL, FLETCHER CD. Smooth muscle tumours of the external genitalia: clinicopathological analysis of a series. *Histopathology* 1991; 18: 523-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb01479.x>
- TAVASSOLI FA, NORRIS HJ. Smooth muscle tumors of the vulva. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 213-217.
- MALIK K, PATEL P, CHEN J, KHACHEMOUNE A. Leiomyoma cutis: a focused review on presentation, management, and association with malignancy. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 35-46. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0112-1>
- HACHISUGA T, HASHIMOTO H, ENJOI M. Angioleiomyoma. A clinicopathologic reappraisal of 562 cases. *Cancer* 1984; 54: 126-130. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840701\)54:1<126::aid-cncr2820540125>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840701)54:1<126::aid-cncr2820540125>3.0.co;2-f)
- MONTGOMERY H, WINKELMANN RK. Smooth-muscle tumors of the skin. *AMA Arch Derm* 1959; 79: 32-40. <https://doi.org/10.1001/archderm.1959.01560130034004>
- FISHER WC, HELWIG EB. Leiomyomas of the skin. *Arch Dermatol* 1963; 88: 510-520. <https://doi.org/10.1001/archderm.1963.01590230018002>
- HOLST VA, JUNKINS-HOPKINS JM, ELENITSAS R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 477-490. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.121358>
- NAKAMURA S, HASHIMOTO Y, TAKEDA K, NISHI K, ISHIDA-YAMAMOTO A, MIZUMOTO T et al. Two cases of male nipple leiomyoma: idio-

- pathic leiomyoma and gynecomastia-associated leiomyoma. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 287-291. <https://doi.org/10.1097/dad.0b013e31822a3075>
19. FAUTH CT, BRUECKES AK, TEMPLE W, ARLETTE JP, DiFRANCESCO LM. Superficial leiomyosarcoma: a clinicopathologic review and update. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 269-276. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01405.x>
 20. WINCHESTER DS, HOCKER TL, BREWER JD, BAUM CL, HOCHWALT PC, ARPEY CJ et al. Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 919-925. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.07.020>
 21. KRAFT S, FLETCHER CD. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma". *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 599-607. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31820e6093>
 22. SCHMIDT C, SCIACOVELLI M, FREZZA C. Fumarate hydratase in cancer: A multifaceted tumour suppressor. *Semin Cell Dev Biol* 2020; 98: 15-25. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.002>
 23. JIMÉNEZ ARISTU JI, PINÓS PAULA MA, DE PABLO CARDENAS A, JIMÉNEZ CALVO J, LOZANO URUÑUELA F, SARMIENTO GOMEZ C et al. Leiomioma de escroto: aportación de un caso. *Actas Urol Esp* 2003; 27: 822-824. [https://doi.org/10.1016/s0210-4806\(03\)73021-6](https://doi.org/10.1016/s0210-4806(03)73021-6)
 24. Instituto de Estadística de Navarra. Cifras de población. <https://administracionelectronica.navarra.es/GN.InstitutoEstadistica.Web/InformacionEstadistica.aspx?R=1&E=8>
 25. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
 26. SHEN TC, HSIA TC, HSIAO CL, LIN CL, YANG CY, SOH KS et al. Patients with uterine leiomyoma exhibit a high incidence but low mortality rate for breast cancer. *Oncotarget* 2017 16; 8: 33014-33023. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16520>
 27. AKIZAWA S. Angiomyoma: An analysis of 124 cases. *Jikeikai Med J* 1980; 27: 71-82.
 28. KAGIMOTO Y, YAMASAKI K, SHIMADA-OHMORI R, NAN L, NUMATA Y, AIBA S. Positive correlation of vanilloid receptor subtype1 and prostaglandin E2 expression with pain in leiomyomas. *J Dermatol* 2017; 44: 690-694. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13726>
 29. ALAM M, RABINOWITZ AD, ENGLER DE. Gabapentin treatment of multiple piloleiomyoma-related pain. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (Suppl 1): S27-S29. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.107970>
 30. HASEGAWA T, SEKI K, YANG P, HIROSE T, HIZAWA K. Mechanism of pain and cytoskeletal properties in angioleiomyomas: an immunohistochemical study. *Pathol Int* 1994; 44: 66-72. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1994.tb02587.x>
 31. KAWAGISHI N, KASHIWAGI T, IBE M, MANABE A, ISHIDA-YAMAMOTO A, HASHIMOTO Y et al. Pleomorphic angioleiomyoma. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 268-271. <https://doi.org/10.1097/00000372-200006000-00012>
 32. MARTINEZ JA, QUECEDO E, FORTEZA JM, OLIVER V, ALIAGA A. Pleomorphic angioleiomyoma. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 409-412. <https://doi.org/10.1097/00000372-199608000-00014>
 33. ZHU G, XIAO D, SUN P. Expression of estrogen and progesterone receptors in angioleiomyoma of the nasal cavity of six patients. *Oncol Lett* 2016; 11: 2359-2364. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4230>
 34. SUÁREZ-PENARANDA JM, VIEITES B, EVGENYEVA E, VÁZQUEZ-VEIGA H, FORTEZA J. Male genital leiomyomas showing androgen receptor expression. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 946-949. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2007.00754.x>
 35. SUN C, ZOU J, WANG Q, WANG Q, HAN L, BACHU N et al. Review of the pathophysiology, diagnosis, and therapy of vulvar leiomyoma, a rare gynecological tumor. *J Int Med Res* 2018; 46: 663-674. <https://doi.org/10.1177/0300060517721796>
 36. SIEGLE JC, CARTMELL L. Vulvar leiomyoma associated with estrogen/progestin therapy. A case report. *J Reprod Med* 1995; 40: 147-148.