

Coordinador invitado: Dr. Pablo González

Leiomiomas cutáneos

Maia Weil, Soledad Ruiz Esquide Canale y Matías Turienzo

- 1. En relación con la epidemiología y la clasificación de los leiomiomas cutáneos señale la respuesta correcta:**
 - a. Son más frecuentes en el sexo masculino.
 - b. Los leiomiomas cutáneos más frecuentes son los angioleiomiomas.
 - c. Los piloleiomiomas cutáneos son tumores malignos.
 - d. Pueden aparecer a cualquier edad, pero son más frecuentes en adultos jóvenes.
 - e. Los leiomiomas cutáneos genitales afectan exclusivamente al sexo femenino.

- 2. Señale VERDADERO (V) o FALSO (F) con respecto a la clínica de los leiomiomas cutáneos:**
 - a. Los piloleiomiomas múltiples son los más frecuentes.
 - b. Los piloleiomiomas se encuentran frecuentemente en la superficie extensora de los miembros, en la cara y en el tronco.
 - c. El 90% de los piloleiomiomas son indoloros.
 - d. Los leiomiomas genitales de la vulva pueden aumentar su tamaño durante el embarazo.
 - e. Los piloleiomiomas se presentan como pápulas o nódulos firmes, rosados o color piel, únicos o múltiples y tienen un tamaño variable de pocos mm a 2 cm.

- 3. En cuanto a la clínica de los angioleiomiomas cutáneos señale la opción incorrecta:**
 - a. Son tumores que se originan en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.
 - b. Se presentan como nódulos firmes en el tejido subcutáneo o raramente en la dermis de las extremidades.
 - c. Existen tres subtipos de angioleiomiomas: sólido, cavernoso y venoso.
 - d. El subtipo venoso de los angioleiomiomas es más frecuente en mujeres, afecta los miembros superiores y suele ser muy doloroso.
 - e. El angioleiomioma sólido es doloroso y frecuentemente afecta mujeres en sus miembros inferiores.

- 4. Con respecto al diagnóstico de los leiomiomas cutáneos, indique V o F:**
 - a. La dermatoscopia muestra una red de pigmento marrón, con líneas finas rojo parduzco y un área blanca sin signos de cicatriz.
 - b. La dermatoscopia es patognomónica y suficiente para realizar el diagnóstico definitivo de leiomiomas, prescindiendo de la biopsia.
 - c. La biopsia solo está indicada en caso de leiomiomas múltiples.
 - d. En caso de múltiples lesiones deben descartarse los síndromes asociados (MCUL y HLRCC).
 - e. Los diagnósticos diferenciales incluyen: leiomiosarcoma, angioliipoma, adenoma ecrino, tumores anaxiales, nevos dérmicos, quistes epidermoides, queloides, lipomas, neurofibromas y dermatofibromas.

- 5. Con respecto a la histopatología de los leiomiomas, indique la opción incorrecta:**
 - a. La epidermis suele verse comprometida con marcados signos de atrofia.
 - b. Los leiomiomas se localizan en la dermis y están formados por fascículos entrelazados de fibras musculares con células fusiformes y núcleo en forma de cigarro, entremezcladas con fibras de colágeno de diferente grosor.
 - c. El hallazgo más sugestivo de malignidad es la presencia de actividad mitótica.
 - d. Los subtipos de angioleiomiomas (sólidos, cavernosos o venosos) son diferentes pero pueden tener como característica común la presencia de trombos en los vasos sanguíneos.
 - e. Los marcadores musculares de inmunohistoquímica α -SMA, actina, desmina, caldesmon y calponina son positivos.

- 6. Con respecto a la etiopatogenia de los leiomiomas, indique la opción correcta:**
- a. La etiopatogenia de los leiomiomas aún es desconocida.
 - b. No se han descrito mutaciones asociadas a la aparición de leiomiomas genitales ni de angioleiomiomas.
 - c. Los leiomiomas múltiples son heredados en forma autosómica recesiva.
 - d. Los pacientes con síndromes asociados a leiomiomas presentan mutación de la fumarato hidratasa (FH) hasta en un 20% de los casos.
 - e. La fumarato hidratasa presenta mutaciones en el 100% de los pacientes con leiomiomas esporádicos.
- 7. Respecto al tratamiento de resección o destrucción de leiomiomas, indique V o F:**
- a. Las lesiones asintomáticas únicas no requieren tratamiento.
 - b. En los casos con pocas lesiones el tratamiento de elección es la resección quirúrgica.
 - c. El injerto de piel previene la recidiva de las lesiones.
 - d. La electrocoagulación y la criocirugía pueden utilizarse en lesiones de pequeño tamaño.
 - e. La radioterapia es efectiva para disminuir el tamaño de las lesiones y el dolor asociado.
- 8. Con respecto al tratamiento del dolor asociado a leiomiomas, marque la opción correcta:**
- a. Los fármacos relajantes del musculo liso tienen mayor eficacia que los fármacos utilizados para el dolor neuropático.
 - b. Dado que los leiomiomas uterinos y los leiomiomas cutáneos tienen receptores hormonales, los análogos de GnRH, como el leuprolide, son efectivos.
 - c. La infiltración con triamcinolona para el manejo del dolor no es una buena estrategia terapéutica.
 - d. La toxina botulínica actúa directamente inhibiendo la liberación de neuropéptidos como la sustancia P, glutamato y CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina).
 - e. El gabapentin no es efectivo dada la alta tasa de efectos adversos.

► **RESPUESTAS****1. Respuesta correcta: d.**

Los **leiomiomas cutáneos** (LC) fueron descritos por primera vez en 1854 por Virchow como “tubérculos dolorosos”. **El LC es un tumor benigno infrecuente que puede ser único o múltiple. Aparece a cualquier edad y tiene una mayor incidencia alrededor de los 25 años; afecta a los dos sexos por igual y se origina en el músculo liso de algunas estructuras cutáneas.**

En 1884, Babes realizó la clasificación del leiomioma de acuerdo a su origen histopatológico en tres tipos:

•**Piloleiomioma:** se origina en las fibras musculares lisas del músculo erector del folículo piloso; es el más frecuente.

•**Angioleiomiomas:** se origina en la túnica media de los vasos sanguíneos.

•**Leiomioma genital:** derivado de los músculos dartoicos del escroto, labios mayores y fibras musculares lisas del pezón^{1,2}.

2. Respuesta correcta: a) V, b) V, c) F, d) V, e) V.

Los piloleiomiomas son tumores benignos, únicos o múltiples, que se sitúan en la dermis reticular y se originan en el músculo erector de la unidad pilosebácea.

Se presentan como pápulas o nódulos firmes, rosados o color piel normal, únicos o múltiples y miden pocos mm a 2 cm de diámetro.

El 80% de los casos son piloleiomiomas múltiples que suelen agruparse en placas. Pueden adoptar una distribución lineal siguiendo las líneas de Blaschko o pueden tener un patrón lineal, segmentario o zosteriforme.

Por lo general se encuentran en la superficie extensora de los miembros, en la cara y en el tronco. Una de las características más importantes es que en el 90% de los casos son dolorosos. El dolor puede ser espontáneo o desencadenarse por estímulos como la presión, el frío, el calor, la palpación o el roce. El dolor es más intenso en los tumores de mayor tamaño debido a la compresión de los filetes nerviosos en el interior de la lesión, al contrario de lo que ocurre en los más pequeños, en los cuales las fibras nerviosas se desplazan hacia la periferia. **El dolor puede llegar a ser muy intenso y acompañarse de síntomas vagales. Existen reportes de suicidio inducido por dolor asociado a estos tumores.**

Los leiomiomas genitales se presentan como pápulas unilaterales habitualmente menores a 2 cm o pueden presentarse como un pequeño tumor pediculado. A diferencia de los piloleiomiomas, los leiomiomas genitales suelen ser indoloros. **Las variantes más frecuentes se encuentran en escroto o vulva, siendo estas últimas capaces de aumentar su tamaño durante el embarazo**¹⁻⁶.

3. Respuesta correcta: d.

Los **angioleiomiomas** son tumores bien circunscriptos, diferenciados y vascularizados que **derivan de la túnica**

media de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. Al examen físico se evidencian como **único nódulo firme en el tejido subcutáneo o raramente en regiones dérmicas de extremidades. Existen tres subtipos: sólido, cavernoso y venoso.**

El angioleiomioma sólido es doloroso y frecuentemente afecta mujeres en sus miembros inferiores. El subtipo venoso compromete en su mayoría a los hombres en sus miembros superiores y suele ser indoloro¹.

4. Respuesta correcta: a) V, b) F, c) F, d) V, e) V.

Las características clínicas de los leiomiomas cutáneos son útiles en el diagnóstico: la aparición de lesiones en adultos jóvenes, la distribución característica y la presencia de dolor asociado.

La dermatoscopia muestra una red de pigmento marrón, con líneas finas rojo parduzco, distribuida de forma regular que se desvanece gradualmente hacia la piel circundante. No se observan estructuras vasculares. En algunas lesiones, se evidencia un área blanca sin signos de cicatriz, que permite diferenciarlos de los dermatofibromas⁸. De esta manera, se incluye a los leiomiomas entre los tumores benignos no melanocíticos con un patrón similar a un dermatofibroma. Debe aplicarse este método en casos de pacientes con múltiples lesiones no melanocíticas compatibles con leiomiomas, sin reemplazar el diagnóstico histológico de los mismos⁸.

Para realizar diagnóstico definitivo de leiomioma se requiere una biopsia parcial o escisional¹.

Los diagnósticos diferenciales de una lesión solitaria **deberían incluir otras neoplasias dolorosas, como el leiomiosarcoma, angioliipoma,** tumores glómicos, adenoma ecrino y schwannoma, y **tumores benignos no dolorosos** como tumores anexiales, **nevos dérmicos, quistes epidermoides, queloides, lipomas,** cilindromas, hamartomas, blue rubber nevus síndrome, miopericitomas, neurofibromas, tricoepiteliomas y **dermatofibromas**^{1,3}.

Los casos de leiomiomas múltiples pueden estar asociados a leiomiomas uterinos, cuadro conocido como leiomiomatosis cutánea y uterina múltiple (MCUL) o síndrome de Reed, y leiomiomatosis hereditaria con carcinoma de células renales (HLRCC), respectivamente^{5,9}. Ante la sospecha de alguno de estos síndromes se **debe realizar una biopsia de al menos una lesión, para diagnóstico histológico de los leiomiomas.**³ **Debe realizarse también la búsqueda de mutaciones** de la enzima fumarato hidratasa (FH) que está **presente en un 80% de los pacientes con MCUL y con HLRCC**^{5,11}.

Los pacientes afectados por estos síndromes deben realizarse un control clínico y ginecológico y una ecografía renal anualmente, para detectar tumores asociados. Además, existe un riesgo relativo de hemorragia cerebral dado que se han descrito angiomas en pacientes con MCUL⁸.

Los pacientes que tienen un sólo grupo de leiomiomas cutáneos localizados, sin leiomiomas uterinos ni his-

toria familiar, pueden no tener mutaciones de la FH en sangre⁷.

5. Respuesta correcta: a.

Histopatológicamente, los leiomiomas **se caracterizan por ser tumores dérmicos no encapsulados**, con una zona subepidérmica no comprometida¹¹. **La epidermis suele estar respetada, pudiendo verse hiperplasia hasta en un 40% de los casos**¹². El leiomioma **se compone de fascículos entrelazados de fibras musculares con células fusiformes con cantidades moderadas de citoplasma eosinófilo y núcleo en forma de cigarro** con extremos romos y halo perinuclear en sección transversal, sin atipia ni mitosis^{1,10}. Las mismas se encuentran entremezcladas con fibras de colágeno de diferente grosor.⁹ Otros hallazgos habituales son los infiltrados linfocitarios, hiperpigmentación basal epidérmica y depósitos extracelulares de melanina en la dermis papilar¹.

Los 3 subtipos de angioleiomiomas (sólidos, cavernosos o venosos), **son histológicamente diferentes, pudiendo tener en común la existencia de trombos en los lúmenes de los vasos sanguíneos**¹.

Los angioleiomiomas deben ser distinguidos de los miopericitomas, dado que ambos tumores pueden tener células ahusadas con núcleos alargados, organizadas en capas concéntricas, ambos con marcación positiva para actina. Los miopericitomas raramente son positivos para desmina¹.

Las lesiones genitales suelen presentar zonas hialinas con cambios mixoides e inflamación crónica con formación de folículos linfoides¹².

La malignización es un fenómeno infrecuente. Sin embargo, la presencia de hemorragia, la atipia citológica o nuclear difusa, la actividad mitótica, la proliferación, la infiltración y la necrosis son signos sugestivos de transformación maligna a leiomiomasarcoma. **El hallazgo más sugestivo de malignidad suele ser la presencia de actividad mitótica**¹. En la inmunohistoquímica, la sobreexpresión de p54 es un factor asociado a la malignidad¹².

En la inmunohistoquímica, **los marcadores musculares como α -SMA, actina, desmina, caldesmon, calponina son positivos**, mientras que S-100 es negativo. Las tinciones habituales para músculo liso como Tricrómico de Masson, aniline blue o Von-Gieson ayudan a diferenciar músculo liso de colágeno^{1,9,12}.

Las lesiones genitales expresan receptores estrogénicos y progesterona (leiomiomas vulvares o de pezones) o receptores androgénicos (leiomiomas de escroto)¹².

6. Respuesta correcta: a.

La etiopatogenia de los leiomiomas cutáneos aún es desconocida. Sin embargo, se ha establecido que los piloleiomiomas pueden originarse en los puntos de inserción del músculo erector del pelo, proximal al folículo piloso y distal a múltiples puntos de fijación dentro de la zona de la dermis papilar y reticular y de la membrana basal.

Se han descrito mutaciones exclusivas para leiomiomas genitales y angioleiomiomas esporádicos¹. La traslocación (7;8) (p13;q11.2), parece ser única para leiomiomas vulvares. Al menos un reporte asocia leiomioma genital con el gen HMGA2 activado. HMGA2 es miembro del grupo de proteínas de unión del ADN, que regulan la expresión de un amplio número de genes mediante la alteración de la estructura de la cromatina. El rearrreglo de HMGA2 no ha sido encontrado fuera de los leiomiomas genitales¹.

Aunque el mecanismo de formación de angioleiomiomas permanece incierto, un estudio que comparó la hibridación genética de 33 angioleiomiomas demostró que el número de copias de ADN cambia en uno o en los dos cromosomas, siendo la pérdida recurrente más común en 22q11.2¹.

Los leiomiomas múltiples pueden ser heredados en forma autosómica dominante.⁶ **Se han demostrado mutaciones de la fumarato hidratasa (FH) hasta en un 80% de los pacientes con MCUL y con HLRCC**^{5,11}. La expresión del gen de la FH puede medirse en cultivos de fibroblastos, siendo diagnóstico de MCUL una actividad menor al 60%⁵.

La fumarato hidratasa es una enzima del ciclo de Krebs, que existe en dos formas, la mitocondrial y la citosólica. La variante mitocondrial cataliza la conversión de fumarato a malato, y es considerada supresora de tumores. El rol de la variante citosólica no ha sido determinado¹.

El mecanismo por el cual la mutación de la FH predispone a la formación de estos tumores, es incierto¹. **Al parecer, las mutaciones en la FH no participan en la patogénesis de leiomiomas esporádicos**. Por lo tanto, la génesis tumoral en leiomiomas hereditarios y esporádicos parece ser distinta⁹.

7. Respuesta correcta: a) V, b) V, c) F, d) V, e) F. El tratamiento de los leiomiomas cutáneos depende de la presencia de síntomas asociados, del número y localización de las lesiones, de las alteraciones estéticas que generan y del grado de disconfort de cada paciente. **En las lesiones asintomáticas el tratamiento no es necesario**¹⁷. En pacientes seleccionados, los métodos de camuflaje y evitar las temperaturas extremas que gatillan los episodios de dolor es suficiente. **Cuando las lesiones son escasas, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica** con injerto de piel en caso de ser necesario. **Para disminuir las chances de recurrencia, los márgenes deben estar libres de lesión residual, por lo que se sugiere la biopsia intraoperatoria por congelación**¹⁴. Cuando las lesiones son múltiples, el riesgo de recurrencia es mayor. Se desconoce si se debe a resecciones parciales o si se trata de lesiones surgidas de novo¹⁵. Todas las propuestas terapéuticas tienen tasas de recurrencia elevadas, mayores al 50%^{1,15,21}. Los tiempos de recurrencia reportados oscilan entre las 6 semanas posteriores a la resección quirúrgica a 15 años^{15,16}. **Los métodos de destrucción de las lesiones como la electrocoagulación, la criocirugía y el láser de CO2 pueden utilizarse en lesiones de pequeño tamaño**¹⁷. La radio-

terapia no es efectiva para reducir el tamaño o disminuir los síntomas en este tipo de tumores^{15,17}.

8. Respuesta correcta: d.

No hay estudios controlados que demuestren eficacia de las drogas utilizadas para tratar el dolor asociado a los leiomiomas²⁰.

El tratamiento del dolor se realiza con drogas que actúan sobre la contracción del **músculo liso o neuromoduladores** utilizados en el tratamiento del dolor crónico. Se ha propuesto el uso de nitroglicerina, nifedipina, fenoxibenzamina y doxazosina, solas o combinadas²¹. Más recientemente se han reportado casos tratados con bloqueantes cálcicos, antidepresivos, gabapentin e infiltraciones de toxina botulínica y triamcinolona intralesional. La nitroglicerina y la fenoxibenzamina han demostrado limitada respuesta terapéutica en algunos estudios de series de casos¹.

A diferencia de los leiomiomas uterinos, los leiomiomas cutáneos carecen de receptores hormonales, por lo que tratamientos con análogos de GnRH, como el leuprolide, no son efectivos²¹.

Se ha reportado el uso de infiltraciones con triamcinolona para el manejo del dolor, con buena respuesta luego de un año de seguimiento y sin efectos adversos asociados. Se postula que el mecanismo por el cual disminuiría el dolor sería por apoptosis de células musculares lisas, con consecuente pérdida de fuerza muscular y disminución de la compresión nerviosa¹⁸.

La toxina botulínica se utiliza para el manejo del dolor crónico en diversas patologías. Se cree que la toxina botulínica interfiere en la vía de señalización del dolor por dos mecanismos. Por un lado **actúa directamente inhibiendo la liberación de neuropéptidos, como la sustancia P, glutamato y CGRP** (péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Estas sustancias son mediadores en la vía del dolor, por lo que disminuiría la transmisión central (a la médula espinal) del dolor. El otro mecanismo está dado por la alteración la contracción muscular, al interferir con la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular^{19,20}. Algunos reportes de casos proponen el uso de toxina botulínica ya que no presenta efectos adversos, no tiene interacciones medicamentosas con otros fármacos y mostró disminuir los episodios de dolor y la intensidad. Sin embargo, el efecto sería transitorio y requeriría aplicaciones periódicas¹⁹.

En pacientes que presentan dolor gatillado por frío o calor, se recomienda evitar la exposición a temperaturas extremas. Además se describió el uso de gabapentin y analgésicos tópicos como lidocaína o capsaicina¹. **El gabapentin** es un fármaco que se utiliza para dolores neuropáticos y actúa modulando la liberación de GABA en la nocicepción. La dosis debe ajustarse en forma progresiva para minimizar los efectos adversos como fatiga, cefaleas, mareos, alteración en la coordinación motora, náuseas y anorexia²¹. **Hay pocos datos publicados respecto al uso de este fármaco en pacientes con leiomiomas cutáneos.**

- Los LC son tumores benignos infrecuentes.
- Se clasifican histológicamente en piloleiomiomas, angioleiomiomas y leiomiomas genitales.
- Los piloleiomiomas son los más frecuentes.
- Clínicamente se manifiestan como pápulas o nódulos firmes rosados o color piel, únicos o múltiples que miden de pocos mm a 1 cm.
- Suelen localizarse en la superficie extensora de los miembros, cara y tronco.
- En el 90% de los casos son dolorosos.
- El diagnóstico presuntivo es por las características clínicas y la confirmación se realiza con el estudio histopatológico.
- Los leiomiomas múltiples pueden estar asociados a leiomiomas uterinos y carcinoma de células renales, por lo que es necesario el estudio de dichas asociaciones.
- Histológicamente se caracterizan por ser tumores dérmicos no encapsulados con fascículos entrelazados de fibras musculares con células fusiformes, sin signos de atipia.
- La etiopatogenia es desconocida.
- El tratamiento depende del número de lesiones y de la presencia de dolor asociado. Las lesiones únicas asintomáticas no requieren tratamiento. Las escasas pueden researse en forma quirúrgica, con altas tasas de recurrencia.
- La respuesta a la triamcinolona intralesional, la toxina botulínica y los fármacos para tratamiento del dolor es variable.

► BIBLIOGRAFÍA

- 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
- Quizhpe Rivera, M.I.; Cabarcas, F.; de Jesús Rubio Jácome, L.; Enz, P.; Kowalkcuk, A.; Galimberti, R.: Leiomiomatosis cutánea eruptiva múltiple con distribución zosteriforme. **Arch Argent Dermatol** 2012; 62: 60-62.
- Sigmon, J.R.; Nathoo, R.; Mullins, S.C.; Sheehan, D.J.: Clustered painful pink papules with chest tightness. **Int J Dermatol** 2014; 53: 803-805
- Vieregge, E.L.; Kyei, A.: Multiple painful skin-colored papules. **JAMA Dermatol** 2013; 149: 223.
- Kunzler, E.; Weaver, J.; Cernik, C.: Painful cutaneous nodule of the jawline. **JAMA Dermatol** 2016; 152: 1041-1042.
- Basendwh, M.A.; Fatani, M.; Baltow, B.: Reed's Syndrome: A Case of Multiple Cutaneous Leiomyomas Treated with Liquid Nitrogen Cryotherapy. **Case Rep Dermatol** 2016; 8: 65-70.
- Alam, N.A.; Barclay, E.; Rowan, A.J.; Tyrer, J.P.; Calonje, E.; Manek, S.; Kelsell, D.; Leigh, I.; Olpin, S.; Tomlinson, I.P.: Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome. **Arch Dermatol** 2005; 141: 199-206.
- Diluvio, L.; Torti, C.; Terrinoni, A.; Candi, E.; Piancatelli, R.; Piccione, E.; Paternò, E.J.; Chimenti, S.; Orlandi, A.; Campione, E.; Bianchi, L.: Dermoscopy as an adjuvant tool for detecting skin leiomyomas in patient with uterine fibroids and cerebral cavernomas. **BMC Dermatol** 2014; 14: 7.
- Bandyopadhyay, D.; Saha, A.; Bhattacharya, S.: Bilateral multi-segmental zosteriform leiomyoma cutis: A rare entity. **Indian J Dermatol** 2015; 60: 293-295.
- Ramirez-Fort, M.K.; Doan, H.Q.; Nguyen, H.P.; Khan, F.; Kauffman, J.; Campbell, L.S.: Chronic unilateral eruption of painful, erythematous papules and nodules. **JAMA Dermatol** 2013; 149: 865-866.
- Revollar, Y.; Paredes, A.; Palomino, V.: Leiomiomatosis cutánea y uterina: síndrome de Reed. **Dermatol Peru** 2005; 15: 241-244.
- Morariu, S.H.; Suci, M.; Badea, M.A.; Vartolomei, M.D.; Buicu, C.F.; Cotoi, O.S.: Multiple symptomatic cutaneous pilar leiomyoma versus spontaneous eruptive keloids – a case report. **Rom J Morphol Embryol** 2016, 57: 283-287.
- Naik, H.B.; Steinberg, S.M.; Middleton, L.A.; Hewitt, S.M.; Zuo, R.C.; Linehan, W.M.; Kong, H.H.; Cowen, E.W.: Efficacy of Intralesional Botulinum Toxin A for Treatment of Painful Cutaneous Leiomyomas: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Dermatol** 2015; 151: 1096-1102.
- Holst, V.A.; Junkins-Hopkins, J.M.; Elenitsas, R.: Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. **J Am Acad Dermatol** 2002; 46: 477-490; 491-494.
- Fisher, W.C.; Helwig, E.B.: Leiomyomas of the skin. **Arch Dermatol** 1963; 88: 510-20.
- Thyresson, H.N.; Su, W.P.D.: Familial cutaneous leiomyomatosis. **J Am Acad Dermatol** 1981; 4: 430-434.
- Montgomery, H.; Winkelmann, R.K.: Smooth-muscle tumors of the skin. **Arch Dermatol** 1959; 79: 32-341.
- Liu, C.; Tang, Z.H.; Bei, H.; Zeng, H.Y.: Treatment of a patient with multiple cutaneous piloleiomyoma-related pain with a local injection of triamcinolone acetonide. **Dermatology** 2013; 227: 52-54.
- Naik, H.B.; Steinberg, S.M.; Middleton, L.A.; Hewitt, S.M.; Zuo, R.C.; Marston Linehan, W.; Kong, H.H.; Cowen, E.W.: Efficacy of Intralesional Botulinum Toxin A for Treatment of Painful Cutaneous Leiomyomas: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Dermatol** 2015; 151: 1096-1102.
- Onder, M.; Adışen, E.: A new indication of botulinum toxin: Leiomyoma-related pain. **J Am Acad Dermatol** 2009; 60: 325-328.
- Alam, M.; Rabinowitz, A.D.; Engle, D.E.: Gabapentin treatment of multiple piloleiomyoma-related pain. **J Am Acad Dermatol** 2002; 46: S27-29.
- Monastirli, A.; Georgiou, S.; Chroni, E.; Pasmatzis, E.; Papatanasopoulos, P.; Tsambaos, D.: Rapid and complete resolution of severe pain in multiple cutaneous leiomyomas by oral doxazosin. **J Dermatol** 2014; 41: 278-279.
- Christenson, L.J.; Smith, K.; Arpey, C.J.: Treatment of multiple cutaneous leiomyomas with CO₂ laser ablation. **Dermatol Surg** 2000; 26: 319-322.