



CASO CLÍNICO

Leiomiomatosis benigna metastatizante: a propósito de un caso

C. de Valle Corredor*, M.D. Rodríguez Garnica, V. García Pineda y A. Zapico Goñi

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 7 de febrero de 2011; aceptado el 1 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 12 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE
Leiomiomatosis
benigna
metastatizante;
Neumotórax

Resumen Se presenta el caso de una paciente con neumotórax bilaterales de repetición secundarios a una leiomiomatosis benigna metastatizante. Se intentó el control de su enfermedad con tratamiento médico, siendo necesario proceder a tratamiento radical mediante histerectomía más doble anexectomía ante la escasa respuesta a los procedimientos conservadores.
© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Benign metastasizing
leiomyomatosis;
Pneumothorax

Benign metastasizing leiomyomatosis: apropos of a case

Abstract We report the case of a patient with recurrent bilateral pneumothorax secondary to benign metastasizing leiomyomatosis. Medical treatment was administered but surgery with hysterectomy plus double annexectomy was required due to the lack of response to conservative procedures.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La leiomiomatosis benigna metastatizante es una enfermedad infrecuente que describió Steiner en el año 1939¹. Normalmente cursa de forma asintomática y se diagnostica en una radiografía de tórax rutinaria aunque otras veces debuta con clínica respiratoria como tos o disnea. El conocimiento de los antecedentes de los pacientes, como por ejemplo la existencia de miomas uterinos o una histerectomía previa puede orientarnos al diagnóstico. En la literatura se han descrito escasamente un par de centenares de casos¹.

Caso clínico

Paciente de 36 años, nulígrada, que es remitida desde el Servicio de Cirugía Torácica al Servicio de Ginecología en marzo del año 2000.

Entre sus antecedentes familiares cabe destacar un abuelo materno con cáncer de colon y una hermana con miomas uterinos. En sus antecedentes personales destacan neumotórax espontáneos bilaterales de repetición, de predominio derecho, que en un episodio del año 1999 requirió drenaje con *pleurocath*. En radiografías previas se observaban nódulos intersticiales en ambos pulmones. En enero de 2000 se realiza una videotoracoscopia con segmentectomía apical derecha en cuya anatomía patológica se diagnostica leiomiomatosis benigna metastatizante. Inmunohistoquímica con actina, receptores

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.devalle@gmail.com
(C. de Valle Corredor).

de estrógenos y progesterona positivos, HMB-45 negativos.

Entre otros antecedentes, la paciente es fumadora de 20 cigarrillos/día y niega el consumo de otros tóxicos. Refiere menarquia a los 12 años y un tiempo menstrual 5/28. La enferma es remitida a nuestro Servicio para diagnóstico-tratamiento de la leiomiomatosis.

A la exploración física demuestra unos genitales externos y vagina normales, con un cérvix de buen aspecto y un útero miomatoso de aproximadamente 12 semanas, móvil. Anejos no tumorales. En la ecografía abdominal se visualizan 2 miomas intramurales en ambos cantes uterinos siendo el mayor aproximadamente de 35 x 40 mm.

Al tratarse de una paciente joven y nuligesta, sin otros antecedentes gineco-obstétricos, se decide la escisión de ambos miomas mediante laparotomía, siendo el diagnóstico de la anatomía patológica de ambas piezas de leiomioma con miometrio adyacente con inflamación crónica.

Para el control de la enfermedad diseminada se decide el tratamiento con análogos de la GnRH en dosis trimestral durante seis meses, con buena tolerancia. Posteriormente, en enero de 2001 se inicia tratamiento con anticonceptivos pero un mes más tarde, se objetivan infiltrados nodulares en el intersticio pulmonar de ambos pulmones que no han disminuido respecto a controles previos. Se decide tratamiento radical mediante histerectomía más doble anexectomía. Durante la intervención, la paciente presentó un neumotórax bilateral intraoperatorio (completo en el pulmón izquierdo y parcial menor al 10% en el pulmón derecho) por lo que se colocó un tubo de tórax en hemitórax izquierdo para lograr la expansión pulmonar y posteriormente una videotoracoscopia con segmentectomía de lóbulo superior izquierdo e inferior del segmento 6.

En la anatomía patológica de la pieza quirúrgica de la histerectomía se observó un miometrio de grosor irregular siendo el máximo de 35 mm sin formaciones miomatosas definidas. El miometrio también presenta un infiltrado linfoidal multifocal, con patrón micronodular que comprime las luces vasculares sin invadirlas. Este patrón miometrial también se observa en el meso de ambos ovarios. Inmunohistoquímica de miometrio: queratina, EMA, factor 8, S100, HMB45 negativos. actina, vimentina, desmina positivos. Receptores estrogénicos positivo débil, receptores de progesterona positivo fuerte. Los hallazgos son compatibles con leiomiomatosis benigna metastatizante e infiltrado linfoidal de características benignas, que coinciden con la anatomía patológica e inmunohistoquímica de las lesiones pulmonares (actuales y pasadas). La paciente durante el seguimiento se encuentra asintomática durante 1 año, objetivándose regresión de las lesiones pulmonares en el control radiográfico, no realizándose tratamiento hormonal sustitutivo. Sin embargo, en septiembre de 2002 presenta un nuevo neumotórax espontáneo derecho que es tratado con pleurectomía parietal subtotal derecha y biopsia de lóbulo inferior derecho en la que existe celularidad compatible con leiomioma de características similares a los descritos previamente. Desde este último episodio la paciente no ha presentado ningún nuevo episodio ni ningún otro tratamiento. Las revisiones por nuestro Servicio fueron semestrales hasta el año 2003 a partir del cual pasaron a ser anuales. La mujer actualmente se encuentra asintomática.

Discusión

La leiomiomatosis benigna es una enfermedad infrecuente. El mioma uterino es el tumor ginecológico más frecuente en la mujer en edad reproductiva y aproximadamente un 30% de las mujeres de raza blanca tendrán leiomiomas por encima de los 30 años¹. El leiomioma es un tumor benigno de músculo liso que asienta en el miometrio y en muy infrecuentes ocasiones metastatiza a pulmón por diseminación hematogena². De hecho, el pulmón es el órgano más afectado lo que apoya la teoría de la diseminación hematogena. Otras formas clínicas de presentación son los tromboembolismos o masas intracardiacas³. También se han descrito como posibles etiologías que provocarían esta diseminación el legrado endometrial (que puede arrastrar células al torrente sanguíneo), las miomectomías o histerectomías³. Aunque existen pacientes, como en nuestro caso, que no tenían ningún antecedente de cirugía sobre miomas previos o histerectomía. Otro hecho que orienta sobre esta diseminación es el hecho de que las lesiones asientan en el intersticio alveolar donde las células de músculo liso se encuentran ausentes⁴. Se han descrito casos de diseminación linfática, pudiendo afectar a la columna vertebral u otros huesos, SNC, el peritoneo^{2,3}.

Lo habitual es que tenga un curso largo desde que se realiza la miomectomía o histerectomía, hasta que se descubren las metástasis a distancia¹⁻⁶. El crecimiento es hormono-dependiente de estrógenos y gestágenos. En pacientes que recibieron terapia hormonal sustitutiva tras la histerectomía más doble anexectomía, han ocurrido casos de leiomiomatosis benigna metastatizante años después³.

La mayoría de las lesiones pulmonares no tienen clínica, sino que son hallazgos accidentales en las radiografías de tórax y dada la lenta evolución, hasta de décadas, y la posibilidad de regresión en la menopausia, no sería necesario tratarlas⁴, lo que no excluye un diagnóstico certero anatomo-patológico. Y es más infrecuente la afectación pulmonar que presenta clínica de disnea, tos, debilidad... Rivera et al³ reprodujeron la sintomatología clínica con tamoxifeno, y demostraron la relación hormonal monitorizando los picos de mitad del ciclo de FSH-LH-estradiol que justo coincidían durante el empeoramiento clínico de la enfermedad.

Estos tumores se considera que tiene un origen monoclonal. El tumor primario es un leiomioma uterino² por la presencia de receptores de estrógenos y progesterona, una idéntica inactivación del cromosoma X y un cariotipo balanceado, sugestivo de proceso metastatizante clonal⁶, inactivación alélica del receptor androgénico y alteraciones citogenéticas como la delección 19q, 22q, 13q, 1p y reorganización 6p⁴.

Se conoce el carácter benigno de estas lesiones por el grado de atipia nuclear, su actividad mitótica y la ausencia de necrosis coagulativa. Estas diferencias permiten realizar el diagnóstico diferencial con el leiomiosarcoma^{2,4}. Un leiomioma benigno metastatizante presentará menos de cinco mitosis por 10 HPF, sin atipia sin necrosis mientras que un leiomiosarcoma tendrá un índice mitótico mayor a 10, con marcada atipia celular y necrosis coagulativa³.

La presencia de receptores hormonales en estos tumores supone una magnífica diana terapéutica. La regresión ha ocurrido con el embarazo, la ooforectomía, la meno-

pausia, el uso de megestrol, los moduladores selectivos estrogénicos, inhibidores de la aromatasa y los agonistas de la GnRH. Los análogos de la GnRH tienen un buen control del eje hipotálamo-hipofisario en la mayor parte de casos⁴. En nuestro caso los análogos de la GnRH fueron pautados durante seis meses y posteriormente se introdujo un anticonceptivo oral (1 mes), que no fue suficiente para frenar la progresión de la enfermedad. El uso de los anticonceptivos orales en esta enfermedad es controvertido. Los anticonceptivos orales (ACO) según la ACOG no está demostrado que tengan influencia en el crecimiento de los leiomiomas uterinos por lo que se podría extender al comportamiento de los leiomiomas en pulmón⁷. En un estudio de Friedman y Thomas, administraron ACO combinados en mujeres con leiomiomas uterinos sintomáticos, demostrando una disminución del sangrado sin un incremento del tamaño de los leiomiomas⁸. Por el contrario, en un estudio de la universidad de Miami, los ACO estaban relacionados con una aparición más temprana de la sintomatología de los leiomiomas pulmonares respecto a las mujeres que no los tomaban, por lo que se podría deducir que no es un tratamiento adecuado⁹.

El raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, actúa de forma efectiva sobre el hueso, el sistema cardiovascular, y sistema nervioso central, mientras que en el útero y mama presenta un efecto antagonista débil. En mujeres postmenopáusicas con leiomiotosis benigna metastatizante ha logrado una gran reducción de los leiomiomas tras un año de uso. También es un buen complemento adicional en el tratamiento con análogos de la GnRH por su efecto protector previniendo la desmineralización ósea³.

El uso de medroxiprogesterona en tratamiento único se ha mostrado también eficaz en mantener o disminuir el tamaño de los leiomiomas en algunas pacientes, mientras que la suspensión de esta medicación provocaba empeoramiento de los mismos¹⁰. El mecanismo de acción se basa en la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y, por tanto, de la producción de estradiol en el ovario. A su vez, los gestágenos incrementan la conversión del estradiol a estrona siendo esta última hormona menos activa, y disminuyendo la aromatización en tejidos periféricos de hasta un 30%². Existen otros estudios, en los que los gestágenos no sólo no han disminuido el tamaño de leiomiomas uterinos, sino que los han aumentado en tamaño, inclusive con análogos de la GnRH asociados⁷.

Se cree que los análogos no son efectivos cuando existe una producción de estrógenos no controlada a nivel periférico debido a la aromatización de andrógenos en la aromatasa-CIT P450³. Rivera et al proponen en aquellos casos en los que los análogos son insuficientes para el control médico de la enfermedad añadir anastrozol 1 mg diario con el que consiguió mejoría clínica hasta la llegada de la paciente a la menopausia. En otro caso aplicaron de forma exitosa anastrozol 1 mg en combinación con raloxifeno 60 mg diarios⁶. Cabe decir que dicho tratamiento no fue implementado en nuestra paciente puesto que el tiempo en que transcurría nuestro caso no existía experiencia sobre el uso de los mismos³.

Ante los posibles deseos genésicos de nuestra paciente, optamos en primer lugar por realizar miomectomía conservando el útero. Hubiese sido el tratamiento definitivo si

hubiera mejorado la sintomatología y las lesiones pulmonares.

Ante la falta de control clínico-radiológico, fue necesario proceder a una histerectomía total con doble anexectomía para el control definitivo de la enfermedad. Es probable que el último episodio de neumotórax ocurriera por el contexto de la disfunción pulmonar de base previa más que por un brote de actividad de los leiomiomas, puesto que radiológicamente habían ido disminuyendo de tamaño progresivamente.

En la afectación pulmonar con clínica, se recomienda como tratamiento de primera elección la resección quirúrgica del parénquima en las lesiones accesibles (también para excluir malignidad) mientras que la terapia hormonal se recomienda cuando tenemos lesiones inoperables².

Conclusión

La leiomiotosis metastatizante benigna es una enfermedad benigna e infrecuente, aunque dependiendo de su localización puede asociar una alta morbilidad. En algunos casos es necesario proceder a la histerectomía con doble anexectomía para obtener el control definitivo de la enfermedad.

Bibliografía

1. Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, Fraser-Hill MA, Papadatos D, Kielar AZ, et al. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. Radiographics. 2008;28:1931-48.
2. Thomas EO, Gordon J, Smith-Thomas S, Cramer S. Diffuse uterine leiomyomatosis with uterine rupture and benign metastatic lesions of the bone. Obstet Gynecol. 2007;109:528-30.
3. Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3183-8.
4. Awonuga AO, Shavell VI, Imdia AN, Rotas M, Diamond MP, Puscheck EE. Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma: a review. Obstet Gynecol Surv. 2010;65:189-95.
5. Thukkani N, Ravichandran PS, Das A, Slater MS. Leiomyomatosis metastatic to the tricuspid valve complicated by pelvic hemorrhage. Ann Thorac Surg. 2005;79:707-9.
6. Goyle KK, Moore Jr DF, Garrett C, Goyle V. Benign metastasizing leiomyomatosis: case report and review. Am J Clin Oncol. 2003;26:473-6.
7. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet Gynecol. 2010;115: 206-18.
8. Friedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? Obstet Gynecol. 1995;85:631-5.
9. Oberstein EM, Fleming LE, Gómez-Marin O, Glassberg MK. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. J Womens Health (Larchmt). 2003;12:81-5.
10. Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. Relation of pulmonary lymphangioleiomyomatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. Thorax. 1994;49:910-4.