

María Cerrillo Martínez^a
Roser Taronger Dalsi^a
José M. Sánchez Peña^a
Cristina Álvarez^a
Julio Valer^b
Gaspar González de Merlo^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. España.

Correspondencia:

Dra. M. Cerrillo Martínez.
Avda. Sabina, 37, buzón 10. Urbanización Señorío del Pinar.
16194 Jábaga. Cuenca. España.
Correo electrónico: mariacerrillo@yahoo.es

Fecha de recepción: 30/11/05.

Aceptado para su publicación: 25/5/06.

Presentación clínica de meningiomas intracraneales durante los tratamientos prolongados con progesterona

Clinical onset of intracranial meningiomas during prolonged progesterone therapy

RESUMEN

En este artículo describimos 3 casos clínicos de pacientes que, por diferentes causas ginecológicas, recibieron progesterona durante largos períodos. Los 3 casos se presentaron con clínica neurológica, y en las pruebas de imagen se descubrieron meningiomas intracraneales. Las pacientes fueron intervenidas y la anatomía patológica de todas ellas reveló la presencia de meningiomas intracraneales con receptores positivos para progesterona.

Los tratamientos prolongados con progesterona podrían promover el crecimiento de meningiomas intracraneales en algunas pacientes.

PALABRAS CLAVE

Progesterona. Meningiomas intracraneales.
Receptores positivos para progesterona.

ABSTRACT

In this article we describe three cases reports about patients who were treated with progestins long time by different gynaecologic causes.

Three patients started with neurological clinic and their imaging studies discovered intracranial meningiomas of various sizes. All of them required treatment with combination of excision and stereotactic surgery. All of excised tumors showed positive staining for progesterone receptors of immunohistochemical examination. Prolonged therapy with progesterone could promote the growth of benign intracranial meningiomas in some patients, indepently of doses and administration ways.

KEY WORDS

Progestins. Intracranial meningiomas. Positive staining for progesterone receptors.

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas son 2 veces más frecuentes en mujeres que en varones. Este tipo de tumores constituye aproximadamente el 20% de los tumores intracraneales. Sabemos, por la literatura médica, que pueden crecer rápidamente durante el embarazo¹, que son más frecuentes en premenopáusicas que en posmenopáusicas², y más habituales en las obesas

726 que en las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) normal². Por ello, se sospecha una relación directa entre la estimulación hormonal y el crecimiento de estos tumores.

La hiperplasia con atipias celulares es precursora del cáncer de endometrio y, a pesar de que el tratamiento de elección es la histerectomía, se ha demostrado que la administración de progestágenos puede revertir esta lesión endometrial³, por lo que se considera el tratamiento de elección en mujeres premenopáusicas que no han cumplido su deseo genésico.

Los progestágenos son fármacos ampliamente utilizados en ginecología para diferentes causas, como la hemorragia uterina disfuncional, la anticoncepción y la terapia hormonal sustitutiva (THS).

A propósito de lo anterior, describimos 3 casos de pacientes, en quienes se descubrió un meningioma en relación con tratamientos prolongados con agentes progestágenos.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de 33 años de edad, remitida a la consulta de esterilidad por historia de esterilidad primaria de 2 años de evolución. Como antecedentes de interés había presentado bocio multinodular y tiroiditis de Hashimoto.

El primer estudio básico de esterilidad realizado a la pareja mostró un seminograma con oligoastenozoospermia (World Health Organization Criteria, 1999) y los análisis hormonales, la histerosalpingografía, las analíticas generales y las serologías fueron normales. Mediante ecografía transvaginal (ETV) se visualizó una imagen compatible con pólipo endometrial, que fue extirpado mediante histeroscopia. La anatomía patológica (AP) nos informa de hiperplasia endometrial compleja con atipias.

Ante dicho hallazgo, se pauta tratamiento con acetato de medroxiprogesterona en dosis de 20 mg/día por vía oral durante 6 meses, tras el cual se comprueba la remisión de la hiperplasia mediante biopsia endometrial.

Posteriormente, se realizaron 2 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada (HOC) e inseminaciones (IAC). Después de 2 ciclos de inseminación fallidos con *swin-up* deficientes (REM 3-10⁶), se programó un ciclo de fecundación in vitro (FIV).

Durante el estudio previo al ciclo de FIV, en la ETV de nuevo encontramos una imagen compatible con pólipo endometrial, por lo que se realizó una segunda histeroscopia, en la que se confirmó el hallazgo de otro pólipo, por lo que se extirpó. La AP informa de hiperplasia endometrial compleja sin atipias.

Se pauta por segunda vez 6 meses de progesterona para tratar la hiperplasia endometrial recidivante. El control realizado a los 3 meses, mediante biopsia endometrial por histeroscopia, fue normal.

A los 5 meses de dicho tratamiento, la paciente acude a urgencias por presentar un cuadro de disartria y disfasia motora. Se le practican una resonancia magnética (RM) y una tomografía computarizada (TC), visualizándose una imagen frontotemporal de 10 cm, compatible con un meningioma (figs. 1 y 2).

Ante el tamaño del tumor y la sintomatología que produce, se suspenden los progestágenos y se pautan análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Posteriormente, tras realizar una craneotomía, se extirpa el tumor y la AP informa de meningioma (fig. 3) con receptores positivos para progesterona. En controles posteriores, y tras informar a la paciente del riesgo de cáncer de endometrio que supone la hiperplasia endometrial con atipias sin tratamiento con progesterona, y el mayor riesgo de recidiva del meningioma durante la gestación, ésta decide realizarse una histerectomía.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de 41 años de edad, controlada anualmente en la consulta de ginecología desde hace 15 años. No tiene antecedentes personales de interés, y como antecedentes ginecológico-obstétricos, 3 embarazos y partos normales, fórmula menstrual normal y consumo de anticonceptivos orales durante 10 años.

Tras la retirada de los anticonceptivos, la paciente desarrolla anemia debida a hemorragia uterina disfuncional anovulatoria, tratada con hierro oral y progesterona oral en la segunda fase del ciclo durante un año, hasta que se decide insertar un dispositivo intrauterino de liberación de levonogestrel, que en su estructura incluye un reservorio en el brazo vertical con 52 mg de levonogestrel, con una tasa de liberación de gestágeno de 20 µg/día de forma estable.

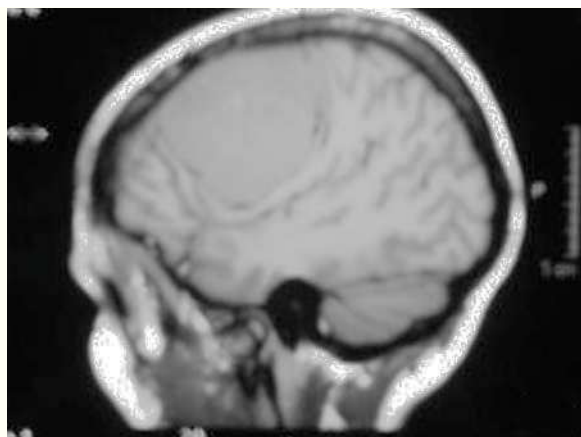


Figura 1. Tomografía computarizada en plano sagital.

Seis meses después de la inserción del dispositivo intrauterino (DIU), la paciente acude a urgencias por pérdida de fuerza y sensibilidad en el miembro inferior izquierdo y parestesias en la hemicara izquierda. En la exploración se objetiva una fuerza conservada, hipoestesia en el miembro inferior izquierdo y reflejos osteotendinosos conservados. En la TC y la RM se visualiza una imagen compatible con meningioma de la convexidad frontoparietal derecha.

Se realiza una craneotomía parietal paramedial derecha, extirpándose la lesión tumoral a ese nivel. La AP informa de meningioma con receptores positivos para progesterona.

Se le retira el DIU de levonogestrel y, al continuar con menorragia anemizante, se decide realizar una ablación endometrial mediante histeroscopia.

CASO CLÍNICO 3

Paciente de 36 años de edad, que consulta en el servicio de neurología por un cuadro clínico de un año y medio de evolución consistente en visión borrosa y cefaleas.

No tiene antecedentes de interés, y como antecedentes ginecológico-obstétricos presenta menarquia a los 12 años, eumenorreica y 2 gestaciones y partos normales.

En la exploración presenta amaurosis derecha con maculopatía bilateral inespecífica, por lo que se le realiza una RM, en la que se encuentra una tu-

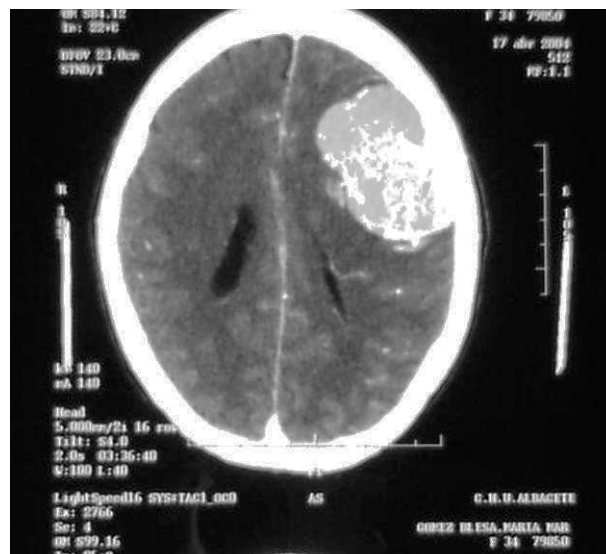


Figura 2. Tomografía computarizada en plano coronal.

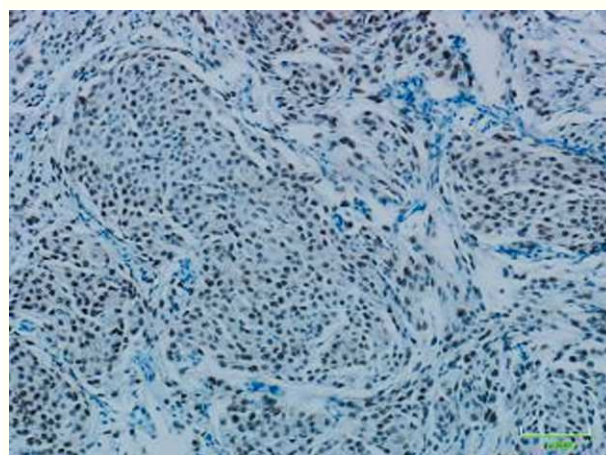


Figura 3. Anatomía patológica: receptores de P4 positivos.

moración en el dorsum sellae compatible con un meningioma de aproximadamente 2 cm de tamaño.

Ante estos hallazgos y la clínica que producen, se decide realizar una craneotomía temporal derecha y se extirpa el tumor. La AP informa de meningioma. Tras la intervención, se realiza a la paciente un estudio endocrino, en el que se descubre un panhipopituitarismo anterior secundario a la cirugía, por lo que se instaura tratamiento médico con hidroaldosterona, tiroxina, 2 mg de valerianato de estradiol por

728 vía oral y progesterona natural en dosis de 200 mg diarios por vía vaginal.

Posteriormente, la paciente presenta 3 recidivas tumorales que requieren intervención quirúrgica, con resultado histopatológico de meningioma y determinación de receptores hormonales positivos para progesterona y negativos para estrógenos en la última biopsia. Ante estos hallazgos, se suspende la terapia hormonal sustitutiva (THS) por el riesgo de una nueva recidiva, probablemente relacionado con la administración de progestágenos orales. La paciente lleva en este momento 2 años sin recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

Los meningiomas son tumores intracraneales que surgen de las granulaciones aracnoideas, capa de células en la que se expresan gran cantidad de receptores hormonales, siendo más frecuentes los de progesterona⁴ que los de estrógenos y andrógenos⁵. Esto explicaría la incidencia 2 veces mayor de estos tumores, en mujeres que en varones^{6,7}.

Se describen en la literatura médica los casos de mujeres con meningiomas cuyo crecimiento se ha acelerado en el transcurso de un embarazo⁸⁻¹⁰. A estos hallazgos se les suma la evidencia biológica y anatomopatológica de receptores hormonales en los meningiomas. Todo ello sugiere el posible papel de las hormonas sexuales en el crecimiento de dichos tumores².

La hiperplasia endometrial debe considerarse un precursor del cáncer de endometrio. El tratamiento definitivo de la hiperplasia endometrial es la histerectomía, pero los progestágenos se han utilizado con buenos resultados en mujeres con deseos genésicos, hasta que éstos se cumplen¹¹. Kistner¹² et al encontraron que, tras 21 días de terapia continua con progestágenos, se observaban cambios de regresión glandular. Otros investigadores confirmaron

que los progestágenos eran efectivos para causar una remisión endometrial de la hiperplasia y en la prevención de cáncer invasivo de endometrio¹³.

El primer caso que presentamos es el de una mujer con hiperplasia endometrial recurrente que tratamos con progesterona durante 11 meses. Probablemente, el tratamiento con progesterona estimuló el crecimiento del meningioma.

Al considerar que el riesgo de recidiva del meningioma durante el embarazo, y el riesgo del cáncer de endometrio de la hiperplasia de endometrio con atipias serían más altos que en la población general, se le ofertó a la paciente la histerectomía simple.

La hemorragia uterina disfuncional (HUD) consiste en un conjunto de alteraciones menstruales sin causa orgánica ni iatrogénica. En el caso de nuestra segunda paciente, se trataba de una HUD anovuladora¹⁴. Hay distintas opciones terapéuticas para este tipo de trastorno: realizar varios ciclos controlados con anticonceptivos, cuando la anovulación se asocia a un hiperestronismo; la inserción de un DIU de levonogestrel de eficacia demostrada en la reducción del sangrado menstrual como una alternativa al tratamiento quirúrgico¹⁵; o el empleo de gestágenos a largo plazo en la segunda mitad del ciclo¹⁶.

El tercer caso presentado se trata de una paciente que recibe progestágenos asociados a estrógenos, como THS por un síndrome climatérico secundario a un hipogonadismo hipofisario posquirúrgico. El síndrome climatérico acusado es una de las indicaciones actuales de THS.

Concluimos que en los 3 casos clínicos presentados, la administración de diferentes dosis de progestágenos, por diferentes vías de administración (oral, vaginal, intrauterina) durante un tiempo prolongado, es el factor común que podría estar relacionado con el crecimiento de meningiomas intracraneales. Así pues, estos 3 casos pueden demostrar que ninguna vía de administración protegería del efecto de los gestágenos sobre el crecimiento de los meningiomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruber T. Multiple meningiomas arising during long-term therapy with progesterone agonist megestrol acetate. *J Neurosurg.* 2004;100:328-31.
2. Balraj S. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg.* 2003;99:848-53.
3. David Gal. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hiperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;146:3.
4. Hsu D. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas. *J Neurosurg.* 1997;86:113-20.
5. Inoure T. Progesterone production and actions in the human central nervous system and neurogenic tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5325-31.
6. Verhagen A. The presence of progesterone receptors in arachnoid cysts its relevance to expresions of progesterone receptors in meningioma. *Br J Neurosurg.* 1995;9:47-50.
7. Black P. The molecular biology of hormone and growth factor receptor in meningiomas. *Acta Neurochir Suppl.* 1996;65:50-3.
8. Ismail K. Intracranial meningioma with progesterone positive receptors presenting in late pregnancy. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15:106-9.
9. Isla A. Brain tumor and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;89:19-23.
10. Saitoh Y. Rapid growth of a meningioma during pregnancy: relationship with estrogen and progesterone receptors. Case report. *Neurol Med-Cli.* 1989;29:440-3.
11. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril.* 2003;80.
12. Kistner R. Histological effects of progestins of hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. *Cancer.* 1959;12:1106.
13. Eichner E. Endometrial hyperplasia treated by progestins. *Obstet Gynecol.* 1971;38:739.
14. Protocolo de la SEGO. Hemorragia uterina disfuncional. 1993.
15. Royal College of Obstetrician and Gynecologists. The management of menorrhagia in secondary care evidence-based clinical guidelines. Royal College of Obstetrician and Gynecologists. N.º 5. July 1999.
16. Documento de consenso de la SEGO. Meno-metrorragias. Septiembre de 2002.