

Jesús de la Fuente^a
Ignacio Zapardiel^a
Sofía Herrero^a
Silvina Gabriela Kazlauskas^a
Javier Vargas^b
Luis San Frutos^a
José Manuel Bajo^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España.

Correspondencia:

Dr. J. de la Fuente Valero.
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Santa Cristina.
Maestro Vives, 2. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: dela_valero@hotmail.com

Fecha de recepción: 7/11/2006.

Aceptado para su publicación: 23/3/2007.

RESUMEN

El angiomyxoma agresivo vulvar es una rara entidad que se caracteriza por su agresividad local y por una alta tasa de recurrencia tras su extirpación quirúrgica. Presentamos un caso de angiomyxoma agresivo vulvar en una paciente que fue diagnosticada de quiste de Bartholino.

PALABRAS CLAVE

Angiomixoma agresivo. Vulva. Bartholinitis.

ABSTRACT

Aggressive angiomyxoma of the vulva is a rare entity characterized by local aggressivity and a high recurrence rate after surgical treatment. We report a case of aggressive angiomyxoma of the vulva in a patient diagnosed with Bartholino's cyst.

KEY WORDS

Aggressive angiomyxoma. Vulva. Bartholinitis.

Angiomixoma agresivo vulvar 99

Aggressive angiomyxoma of the vulva

INTRODUCCIÓN

Han pasado 23 años desde que Steeper y Rosai¹ describieran por primera vez las características histopatológicas de esta rara neoplasia. Hasta la fecha, en ese período se han descrito aproximadamente 150 casos en todo el mundo, lo que refleja su infrecuencia. Confundido habitualmente, desde el punto de vista clínico, con un quiste de Bartholino, el angiomyxoma agresivo se presenta casi exclusivamente en el sexo femenino, con muy pocos casos descritos en los varones, e incide sobre todo en la tercera década de la vida. El calificativo de agresivo viene motivado por su gran capacidad de recidiva local, puesto que no suele metastatizar a distancia, aunque se han descrito 2 casos de este supuesto.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer, de 29 años de edad, remitida a la consulta de ginecología del hospital por su médico de atención primaria con un diagnóstico de sospecha de quiste de Bartholino. No presenta antecedentes familiares ni personales de interés. En la exploración física se palparon un útero y anejos normales, y se observó una formación quística en el



Figura 1. Aspecto macroscópico de la lesión vulvar.

labio mayor izquierdo vulvar (fig. 1), de aproximadamente 5 cm de diámetro y consistencia elástica, que se catalogó como quiste de Bartholino. Se programó para extirpación en quirófano; se realizó la exéresis de toda la masa tumoral, que correspondió, en el análisis anatomo patológico, a un angiomixoma agresivo vulvar.

Anatomía patológica

La pieza quirúrgica estaba constituida por una lesión ovoidea que medía $5 \times 4 \times 1,9$ cm. Al corte presentaba una superficie con áreas amarillentas y áreas blanquecinas de aspecto edematoso. En la descripción microscópica, los cortes mostraron una proliferación mesenquimal de aspecto fibroblástico, de bordes infiltrantes, constituida por células fusiformes y estrelladas, sin atipia citológica y sin actividad mitótica. El estroma en el que crecía la lesión era mixoide, con áreas de fibrosis hialina ondulada y muy bien vascularizado por luces arteriales y venosas de contornos irregulares revestidas por endotelio sin atipia; algunas de ellas eran de pared gruesa e hialina (fig. 2). Se realizó un estudio inmunohistoquímico, con el siguiente resultado: positividad intensa (80-95%) para receptores de estrógenos (fig. 3), progesterona, CD34 (fig. 4) y desmina; positividad débil (15%) para Ki64; negativo para actina de músculo liso y proteína S100.

Dada la positividad de los bordes quirúrgicos, se decidió la ampliación de márgenes de la cirugía pre-

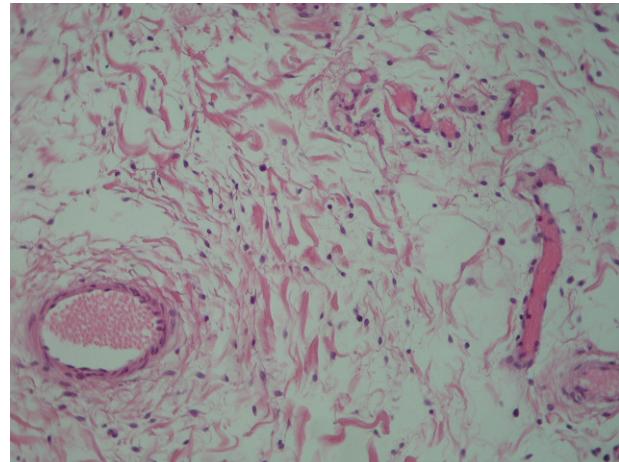


Figura 2. Aspecto microscópico de la lesión vulvar.

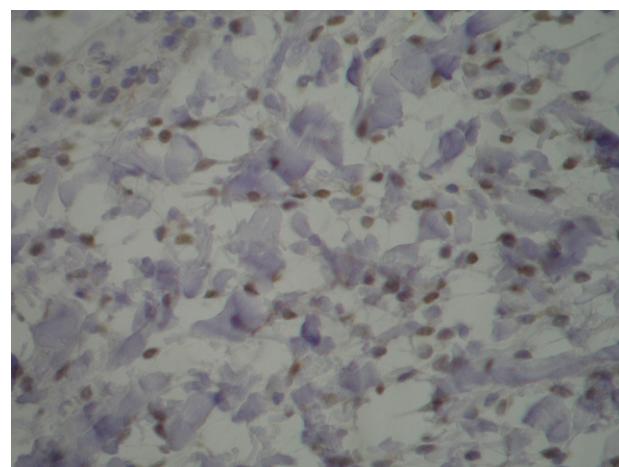


Figura 3. Presencia de receptores estrogénicos.

via, en 1,5 cm, tras la cual el estudio anatomo patológico no evidenció tumor residual.

El postoperatorio cursó sin incidencias, con una cicatrización correcta de la herida quirúrgica.

Tras 6 meses de seguimiento no se ha observado recidiva de la lesión.

DISCUSIÓN

El angiomixoma agresivo vulvar es una neoplasia mesenquimal, infrecuente, que suele afectar a mujeres en edad reproductiva (sobre todo entre la se-

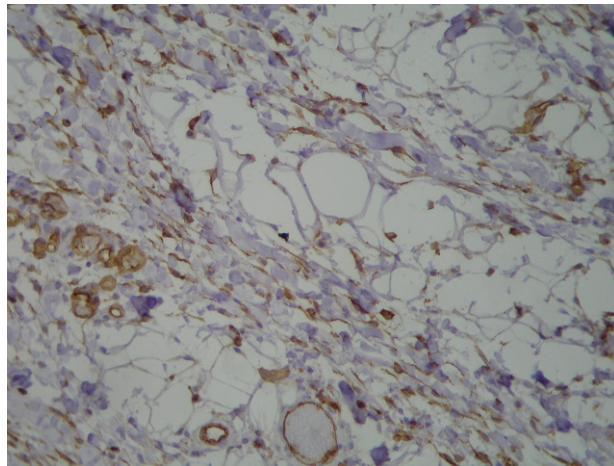


Figura 4. Presencia del marcador CD34.

gunda y tercer décadas de la vida). Sin embargo, se han descrito casos en mujeres perimenopáusicas, e incluso en varones (escroto) y niñas². La relación de afectación de mujeres y varones es de 6:1³.

La patogenia del angiomixoma agresivo vulvar no está clara. En un principio se presumía la existencia de un sustrato genético específico del sexo femenino⁴, pero la aparición de varios casos en varones parece no apoyar esa posibilidad.

El hecho de presentar receptores positivos para estrógenos y progesterona, y que se ha observado un crecimiento rápido en embarazos, hace suponer una posible hormonodependencia⁵.

Estudios recientes han demostrado una traslocación en el cromosoma 12, con una expresión aberrante de la proteína HMGIC implicada en la transcripción de ADN².

Clínicamente se presenta como una masa de partes blandas que puede afectar a la vulva, el perineo, la vagina e incluso la vejiga urinaria. Se comporta como un sarcoma de bajo grado, de gran agresividad local y con gran tendencia a la recidiva local⁶. En 1999, Choong y Gordon describieron un caso de angiomixoma agresivo vulvar localizado en la pared abdominal⁷.

Por lo general, no son lesiones con capacidad de metástasis a distancia, aunque en la literatura científica se describen 2 casos de comportamiento agresivo: uno descrito por Blandamura et al⁸, en 2003: mujer joven, múltiples recurrencias y metástasis pulmonares con resultado de defunción; y el otro por Isasi et al⁹,

en 1999: mujer de 63 años con metástasis en ambos pulmones, mediastino, ganglios linfáticos ilíacos y aórticos y peritoneo, con resultado de muerte.

Macroscópicamente el angiomixoma agresivo vulvar consiste en una masa de aspecto homogéneo, de consistencia blanda y fácilmente compresible¹⁰, con un contorno lobulado que aparece estar totalmente encapsulado y en ocasiones se pueden encontrar pequeños quistes o áreas hemorrágicas¹¹.

En la mayoría de casos el tumor no es doloroso y el tamaño de la tumoración oscila entre 1 y 60 cm¹²; en la mayoría de los casos tiene un diámetro mayor de 10 cm y raramente mide menos de 5 cm¹¹.

Histológicamente se han encontrado miofibroblastos (se consideran las células de origen) y células de morfología estrellada, carentes de atipias y con escasas mitosis, todo ello inmerso en un estroma de características mixoides con un patrón vascular marcado¹³. El tumor contiene numerosos vasos sanguíneos, particularmente capilares, y arterias de tamaño mediano con una delgada capa muscular¹⁴.

Con frecuencia estas células tienen receptores de estrógenos y progesterona, y además presentan positividad por inmunohistoquímica a CD34, actina muscular específica y miosina¹⁵. Sin embargo, actualmente no se ha descrito ninguna característica propia inmunohistoquímica pero se sigue investigando. Recientemente se ha detectado la expresión de CD44 en la matriz extracelular del tumor¹⁶. En ese trabajo se hace una revisión de 12 casos acontecidos entre los años 1990 y 2002. El análisis inmunohistoquímico revela la tendencia a presentar ciertos marcadores (tabla 1). La vimentina (filamento intermedio muscular) se detectó en todas las muestras analizadas (11 de 11). No se hallaron receptores para estrógenos y progesterona en la totalidad de los casos examinados, pero su presencia fue alta; en concreto, un 91,6% (11 de 12) para la progesterona y un 83,3% (10 de 12) para los estrógenos. Una tasa algo menor, el 72,7% (8 de 11), se encontró en el caso de la desmina (filamento intermedio muscular) y el CD 44 (relacionado con la capacidad de progresión tumoral), mientras que ni la proteína S-100 (propia de tumores melanocíticos y de origen neural) ni la actina de músculo específica estuvieron presentes en las muestras analizadas (lo que concuerda con nuestros hallazgos). Por último, tan sólo en el 27,2% (3 de 11) de los casos se encontró actina de músculo liso.

Tabla 1. Marcadores inmunohistoquímicos en angiomixoma agresivo de vulva¹⁵

Marcador	n	Positivo	Negativo
Receptor de estrógenos	12	10	2
Receptor de progesterona	12	11	1
Actina de músculo liso	11	3	8
Desmina	11	8	3
Actina de músculo específica	11	0	11
Vimentina	11	11	0
S-100	11	0	11
CD44	11	8	3

En la literatura médica se han publicado 2 series amplias de casos. Una, en 1996, por Fetsch et al¹⁷, con 29 casos de angiomixoma agresivo y los siguientes resultados inmunohistoquímicos: vimentina positiva en 17 casos de 17 analizados (100%); desmina en 22 de 22 (100%), actina de músculo liso en 19 de 20 (95%) y actina de músculo específica en 16 de 19 (84,2%). Estrógenos positivos en 13 de 14 (92,8%) y progesterona en 9 de 10 (90%). La otra serie, con 16 casos, data del año 1997 y su elaboración corresponde a Granter et al¹⁸: desmina en 13 de 14 (92,8%) y actina de músculo liso en 10 de 11 (90,9%). Por lo que respecta al CD 44, también lo encontraron fue Bigotti et al¹⁹ en 1999.

A la vista de los datos, podemos afirmar que estamos ante un tumor de naturaleza miofibroblástica (desmina y vimentina positivos) y con un marcado componente hormonal. Este dato debe tenerse en cuenta a la hora del tratamiento de esta neoplasia.

Algunos autores^{10,20} han descrito su apariencia ecográfica, así como en la tomografía computarizada y en la resonancia magnética; la verdadera utilidad de estas pruebas reside en el conocimiento de la topografía de la lesión, lo cual marcará la viabilidad o no de un tratamiento quirúrgico y de detectar recidivas posteriores.

El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con los mixomas intramusculares, los liposarcomas mixoides, sarcomas botrioides, histiocitomas fibrosos malignos y otros tumores de los tejidos blandos de la pelvis que tengan cambios mixoides^{6,15}.

Clínicamente el diagnóstico diferencial debe realizarse con otras masas vulvovaginales, tales como quistes de Bartholino, lipomas, abscesos, edema por estasis venosa crónica o hernias^{10,12}. El ritmo de cre-

cimiento es lento²¹ y produce dolor de modo excepcional. Puede ocurrir que, si hay compresión extrínseca, aparezcan síntomas urinarios o gastrointestinales¹⁵.

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico y, a pesar de haberse descrito un caso con regresión espontánea de la tumoración³, los escasos conocimientos disponibles acerca de la historia natural de esta neoplasia obligan, ante un planteamiento de actitud expectante (situaciones en las que la zona a extirpar sea muy amplia o esté cerca de regiones comprometidas), a realizar una seria valoración del binomio riesgo-beneficio.

No existe una técnica quirúrgica estandarizada². Como tratamiento se preconiza la resección amplia con bordes quirúrgicos libres.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es extirpar por completo la lesión. Esto está dificultado porque el tumor no tiene unos límites claros y resulta muy difícil distinguirlo del tejido adyacente, y porque puede estar próximo a estructuras importantes, como la uretra, la vagina, el esfínter anal y el recto.

La resección incompleta es aceptable cuando se desea conservar la fertilidad o se prevé una extensa zona quirúrgica con una gran comorbilidad asociada¹².

La extirpación incompleta de la lesión ocurre en el 45-66% y está directamente relacionada con la posibilidad de recurrencia. Aun en los casos de bordes libres, las posibilidades de recurrencia son del 30 al 70%; la fosa isquierdorectal es el sitio más frecuentemente comprometido¹⁵.

Se han ensayado tratamientos alternativos y complementarios a la cirugía, con resultados dispares. La quimioterapia y radioterapia son de escasa utilidad por el mínimo índice mitótico⁴. Diferentes ensayos clínicos con agonistas de la GnRH para tratar las recurrencias arrojan resultados óptimos según sus autores: disminución del tamaño del tumor²²⁻²⁴ y completa regresión tumoral⁵. La posibilidad de disminuir el aporte sanguíneo a la tumoración no es factible debido a que no existe un único pedículo vascular²⁵⁻²⁷.

Por lo expuesto, y mientras no se determine el beneficio real de las terapias no quirúrgicas, fundamentalmente la terapia hormonal, en el tratamiento de esta neoplasia, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso, a largo plazo, a fin de detectar recidivas incipientes y poder extirparlas con premura, minimizando los riesgos quirúrgicos derivados de la exéresis de lesiones de mayor tamaño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steeper TA, Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: report of nine cases of a distinctive type of gynaecologic soft-tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 1983;7:463-75.
2. Ribaldone R, Piantanida P, Surico D, Boldorini R, Colombo N, Surico N. Aggressive angiomyxoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2004;95:724-8.
3. Behranwala KA, Thomas JM. Aggressive angiomyxoma: a distinct clinical entity. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:559-63.
4. Hurel M, Evans G, Poulsen R, Gómez H. Angiomixoma de la vulva. *Chil Obstet Ginecol* 2003;68:5.
5. McCluggage WG, Jamieson T, Dobbs SP, Grey A. Aggressive angiomyxoma of the vulva: Dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecol Oncol.* 2006;100:623-5.
6. Sharma JB, Wadhwa L, Malhotra, Arora R, Singh S. Recurrent aggressive angiomyxoma of vagina. A case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2004;47:425-7.
7. Choong K, Gordon M. Aggressive angiomyxoma of the abdominal wall: Previously unrecognised extrapelvic site – case report and literature review. *Med Sci Monit.* 1999;5: 947-9.
8. Blandamura S, Cruz J, Faure Vergara L, Machado Puerto I, Ninfo V. Aggressive angiomyxoma: a second case of metastasis with patient's death. *Hum Pathol.* 2003;34:1072-4.
9. Siasi RM, Papadopoulos T, Matzel KE. Metastasizing aggressive angiomyxoma. *N Engl J Med.* 1999;341:1772.
10. Abu JI, Bamford WM, Malin G, Brown L, Davies Q, Ireland D. Aggressive angiomyxoma of the perineum. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:1097-100.
11. Nielsen GP, Young RH. Mesenchymal tumors and tumor-like lesions of the female genital tract: a selective review with emphasis on recently described entities. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:105-27.
12. Dragoumis K, Drevelengas A, Chatzigeorgiou K, Assimakopoulos E, Venizelos I, Togaridou E, et al. Aggressive angiomyxoma of the vulva extending into the pelvis: Report of two cases *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31:310-3.
13. Varras M, Akrivis C, Lekkou P, Kitsiou E, Demou A, Antoniou N. Aggressive angiomyxoma of the vulva: our experience of a rare case. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27:188-92.
14. Kurman RJ, Henry JN, Wilkinson E. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the cervix, vagina and vulva.* Washington DC: Armed Forces Institute Of Pathology; 1992. p. 222-3.
15. Gómez Rodríguez A, Hoffman H, López Loyo E, De Lima M. Angiomixoma agresivo de la vulva. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol.* 2004;16:164-8.
16. Amezcuá CA, Begley SJ, Mata N, Felix JC, Ballard CA. Aggressive angiomyxoma of the female genital tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:140-5.
17. Fetsch JF, Laskin WB, Lefkowitz M, Meis-Kindblom JM. Aggressive angiomyxoma: a clinicopathologic study of 29 female patients. *Cancer.* 1996;79:79-90.
18. Granter SR, Nucci MR, Fletcher CDM. Aggressive angiomyxoma: reappraisal of its relationship to angiomyofibroblastoma in a series of 16 cases. *Histopathology.* 1997;30:3-10.
19. Bigotti G, Coli A, Gasbarri A, Castagnola D, Madonna V, Bartolazzi A. Angiomyofibroblastoma and aggressive angiomyxoma: two benign mesenchymal neoplasms of the female genital tract. An immunohistochemical study. *Pathol Res Pract.* 1999;195:39-44.
20. Outerwater EK, Marchetto BE, Wagner BJ, Siegelman ES. Aggressive angiomyxoma: findings on CT and MR imaging. *Am J Roentgenol.* 1999;172:435-8.
21. Puig AM, Martínez C, Millana C, Luque A, Jiménez F, Fariñas J. Carcinoma de vulva y lesiones precursoras: Estudio epidemiológico y citohistológico. *Rev Esp Patol.* 2003;36:53-8.
22. Fine BA, Munoz AK, Litz CE, Gershenson DM. Primary medical management of recurrent aggressive angiomyxoma of the vulva with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Gynecol Oncol.* 2001;81:120-2.
23. Shinohara N, Nonomura K, Ishikawa S, Seki H, Koyanagi T. Medical management of recurrent aggressive angiomyxoma with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Int J Urol.* 2004;11:432-5.
24. Poirier M, Fraser R, Meterissian S. Case 1. Aggressive angiomyxoma of the pelvis: response to luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Clin Oncol.* 2003;21:3535-6.
25. Nyam DC, Pemberton JH. Large aggressive angiomyxoma of the perineum and pelvis: an alternative approach. Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1998;41:514-6.
26. Steiner E, Schadmand-Fischer S, Schunk K, Bezzi I, Weikel W, Pilch H, et al. Perineal excision of a large angiomyxoma in a young woman following magnetic resonance and angiographic imaging. *Gynecol Oncol.* 2001;82:568-70.
27. Chan YM, Hon E, Ngai SW, Ng TY, Wong LC. Aggressive angiomyxoma in females: is radical resection the only option? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:216-20.