

Angiomixoma agresivo vulvoperineal: estudio clínico e inmunohistoquímico en cuatro mujeres mexicanas

Vulvo-perineal aggressive angiomyxoma: clinical and immunohistochemical study in four mexican women

Castillo-Pinto F,¹ Soria-Céspedes D,² Torres-Lobatón A,¹ Cruz-Ortiz H,² Morales-Palomares MA,¹ Gutiérrez-Díaz-Ceballos E,² Oliva-Posada JC,¹ Ventura-Molina V.²

▷ RESUMEN

El angiomixoma agresivo es una lesión rara que afecta generalmente a mujeres jóvenes, es histológicamente benigna, infiltrante y recurrente. Mediante estudios de inmunohistoquímica se ha demostrado que sus células suelen manifestar expresión de receptores de estrógenos y progesterona.

Se presenta un análisis de cuatro casos de angiomixoma agresivo de la región vulvoperineal en mujeres tratadas en el Hospital General de México, OD, cuyo diagnóstico se estableció utilizando los criterios propuestos por la OMS. Los especímenes fueron sometidos a estudio de inmunohistoquímica para determinación de receptores de estrógenos, progesterona, andrógenos y vimentina. La edad media de las pacientes fue de 41 años con intervalo entre 37 a 44 años. La lesión menor midió 1.5 cm y la mayor 15 cm. Histológicamente los casos cumplieron con los criterios histológicos de la OMS: Lesiones poco celulares, células fusiformes y algunas estelares con fondo mixoide y proliferación vascular. Los cuatro

▷ ABSTRACT

Aggressive angiomyxoma is a rare histological benign tumor but with invasive and recurrent behavior that affects mostly young women. Histologically it is composed by fibroblastic and miofibroblastic cells with mixoid stroma and proliferation of blood vessels. In immunohistochemical studies they express estrogen and progesterone receptors.

We present four cases of aggressive angiomyxoma of the vulvoperineal region treated at General Hospital of Mexico City. The diagnosis was made following the WHO criteria and confirmed by immunohistochemical studies for estrogen, progesterone and androgen receptors. Mean age was 41 years old, (37-44). Size of the lesions varied from 1.5 to 15 cm. All our cases showed intense expression for estrogens and progesterone and poor positivity to androgens receptors. All were treated surgically and one of them received adjuvant radiation therapy. None of four patients presented recurrence in a follow up from 8 to 36 months.

Vulvoperineal aggressive angiomyxoma is a benign but locally invasive tumor with tendency to recurrence. The expression

Hospital General de México, Órgano Desconcentrado (OD). 1 Unidad de Ginecología, Servicio de oncología. 2 Servicio de Patología. Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Alfonso Torres Lobatón. Correo electrónico: drtoreslobaton@prodigy.net.mx –Dr. Francisco Castillo Pinto. Correo

electrónico: franciscocapi@yahoo.es –Dr. Danny Soria Céspedes. Correo electrónico: dannysoria@hotmail.com Hospital General de México. Dr. Balmis 148, Col. Doctores, CP 06720 México, DF.

especímenes mostraron expresión intensa y difusa a estrógenos y progesterona con escasa positividad a receptores de andrógenos. Todas fueron tratadas con cirugía y la de mayor tamaño requirió radioterapia adyuvante. Las cuatro pacientes se mantuvieron en control sin evidencia de enfermedad entre 8 y 36 meses.

El angiomixoma agresivo es una neoplasia benigna localmente infiltrante y con tendencia a recurrir con expresión de receptores de estrógenos y de progesterona, situación que puede ser utilizada como blanco terapéutico en casos de difícil resección o recurrencia.

Palabras clave: angiomixoma agresivo, vulvoperineal, México.

of hormonal receptors can be considered for hormonal therapy in huge tumors, in tumors with marginal resection and in recurrences.

Key words: *angiomyxoma aggressive, vulvoperineal, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

El angiomixoma agresivo es una lesión mesenquimato-sa poco frecuente, descrita por primera vez por Steeper y Rosai en 1983 como lesión localizada en los tejidos blandos de la región vulvoperineal en mujeres jóvenes.¹ Histológicamente está integrado por fibroblastos y miofibroblastos fusiformes, algunos estelares con un estroma mixoide, además de proliferación de vasos sanguíneos, algunos con engrosamiento de la pared. Por inmunohistoquímica las células son positivas a vimentina, actina y desmina.²⁻⁴

A pesar de las características histológicas benignas y su poca probabilidad a generar metástasis, es una lesión localmente infiltrante y recurrente.^{5,6} Se han informado tasas de recurrencia entre 9% a 72%; en la bibliografía se encuentra el antecedente de dos casos que desarrollaron metástasis pulmonares.^{7,8}

Su origen no ha sido definido, se postula que se derivan de células mesenquimatosas especializadas del estroma pélvico o de células progenitoras perivasculares multipotenciales que se diferencian a fibroblastos o miofibroblastos. Esta teoría se sustenta por el inmunofenotipo observado (desmina, alfa actina antimúsculo liso).⁷

Se ha sugerido que el angiomixoma agresivo es una lesión hormonodependiente. Existen estudios que reportan la expresión demostrada por inmunohistoquímica de las células neoplásicas a receptores de estrógenos y progesterona.^{1,9-16}

El tratamiento de primera intención es la resección quirúrgica amplia y en casos de recurrencia, hay autores que proponen tratamiento hormonal por la positividad

descrita a receptores hormonales.¹³ Se han reportado respuestas objetivas completas con el empleo de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.¹⁷⁻¹⁹ En esta comunicación se presenta el estudio de cuatro pacientes con diagnóstico de angiomixoma agresivo de la región vulvoperineal tratadas en el Hospital General de México, Órgano Desconcentrado (OD).

Se revisaron los expedientes clínicos y estudios de biopsias de pacientes con diagnóstico histopatológico de angiomixoma agresivo de la región vulvoperineal que fueron tratados en el Hospital General de México, durante 2002 a 2007. Se realizó revisión histológica y confirmación diagnóstica utilizando los criterios propuestos por la OMS: lesión poco celular, células fusiformes y algunas estelares, con fondo mixoide y proliferación vascular. Se seleccionó un bloque de parafina representativo de cada caso para realizar estudios de inmunohistoquímica.

Se hicieron cortes de 4 µm de los bloques de parafina y mediante el método de avidina-biotina se procedió a inmunotinción utilizando los siguientes anticuerpos: Receptores de estrógenos (RE) en una dilución 1:50 (DAKO), receptores de progesterona (RP) en una dilución 1:100 (DAKO), receptores de andrógenos (RA) en una dilución 1:50 (DAKO) y vimentina en una dilución 1:100 (DAKO).

Se valoró la inmunorreactividad de los marcadores citados de acuerdo a la positividad de testigos utilizados. Se consideró para todos los marcadores hormonales la positividad nuclear, que se cuantificó de acuerdo al porcentaje de células neoplásicas inmunorreactivas y la intensidad de la misma, expresada en cruces, que fueron desde negativo (0) a muy intenso (+++).

Imagen 1.

Pieza quirúrgica con lesión neoplásica mal delimitada, bordes infiltrantes, aspecto mixoide, color blanco grisáceo que infiltra región vulvar

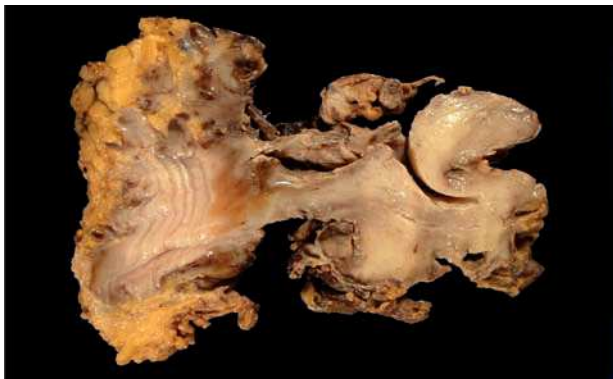


Imagen 2.

Pieza quirúrgica de región vulvar, bien delimitada, no encapsulada, aspecto mixoide, con áreas quísticas que corresponden a vasos sanguíneos



▷ PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer de 44 años, múltipara, con antecedente de resección de quiste de glándula de Bartholin tres años antes de su ingreso a la institución. Acudió a consulta por primera vez el 23 de noviembre de 2004, refiriendo presencia de aumento de volumen en región vulvar de nueve meses de evolución, de crecimiento lento y no doloroso. A la exploración ginecológica se corroboró presencia de masa piriforme de 10 x 15 cm que ocupaba los dos tercios inferiores del labio mayor izquierdo, los tejidos blandos del periné y se prolongaba a la región glútea ipsilateral. La lesión era de consistencia blanda, libre de planos superficiales y parcialmente fija a los profundos. Se diagnosticó clínicamente como probable lipoma de región vulvoperineal vs sarcoma. Se programó escisión local amplia, realizándose abordaje perineal que debió ser complementado con laparotomía por extensión de la lesión a la fosa isquiorectal y a la fosa obturatriz ipsilateral con dimensiones de 15 x 7 cm (**Imagen 1**). El informe histopatológico definitivo fue angiomixoma agresivo de vulva, con tumor en bordes quirúrgicos, por lo que fue valorada por el Servicio de radioterapia, recibiendo 45 Gy en 25 sesiones y por Oncología médica donde se prescribió tratamiento mensual por tres meses con Gosereline 3.5 mg. La paciente se mantuvo en control por tres años sin evidencia clínica de reactivación tumoral.

Caso 2

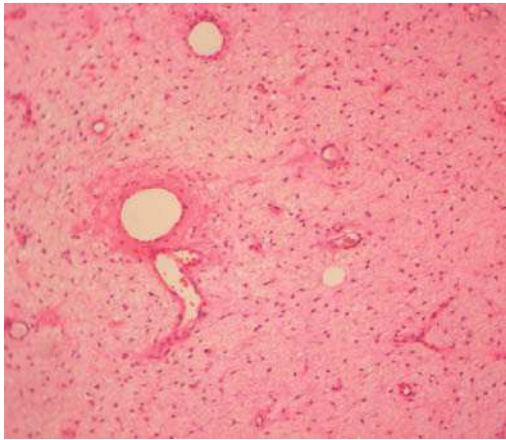
Mujer de 44 años, múltipara, sin antecedentes de importancia. Acudió al Servicio por primera vez asintomática el 11 de agosto de 2005 para revisión colposcópica. La exploración locorregional mostró una lesión nodular de 1.5 x 1.0 cm hiperpigmentada, dura, móvil, con pedículo de 0.5 cm de ancho, localizada en el tercio inferior de la pared posterior de la vagina. Se diagnosticó clínicamente como probable papiloma. Se realizó electrocirugía de la lesión, con informe histopatológico de angiomixoma que midió 2.0 x 1.5 cm sin tumor en bordes quirúrgicos. La paciente se mantuvo en seguimiento por dos años sin evidencia de recurrencia.

Caso 3

Mujer de 39 años, múltipara, sin antecedentes de importancia. Acudió al Servicio por primera vez el 2 de enero de 2006 refiriendo dolor en el labio mayor derecho asociado a tumor de 1.0 cm de eje mayor, de un año de evolución. La exploración física mostró presencia de un tumor de 2.0 x 2.0 cm duro, móvil, ligeramente doloroso, no adherido a planos profundos ni superficiales, localizado en el tercio medio del labio mayor derecho. Se diagnosticó clínicamente como probable fibroma. Posteriormente se realizó escisión de la lesión, con informe histopatológico de angiomixoma, que midió 3.5 x 3.0 x 3.5 cm sin tumor en bordes quirúrgicos (**Imagen 2**). La paciente se mantuvo en seguimiento clínico sin evidencia de enfermedad durante 15 meses.

Imagen 3.

(Hematoxilina y Eosina 100x) Lesión neoplásica benigna con pocas células estelares, fondo mixoide y proliferación vascular



Caso 4

Mujer de 37 años, múltipara, sin antecedentes de importancia. Acudió al Servicio por primera vez el 30 de diciembre de 2006 refiriendo dolor con presencia de tumoración en región vulvar, con incremento progresivo de tamaño de cinco meses de evolución. La exploración ginecológica mostró presencia de tumor en región perineal de 4.0 x 3.0 x 3.0 cm con bordes irregulares, de consistencia blanda, no adherida a planos profundos ni superficiales, con pedículo de 1.0 cm de ancho. Se diagnosticó clínicamente como quiste vulvo-perineal. Posteriormente se realizó escisión local de la lesión con informe histopatológico de angiomixoma, que midió 6.0 x 4.0 x 3.5 cm sin tumor en bordes quirúrgicos. La paciente se mantuvo en seguimiento clínico por ocho meses sin evidencia de enfermedad.

▷ **REPORTES DE PATOLOGÍA**

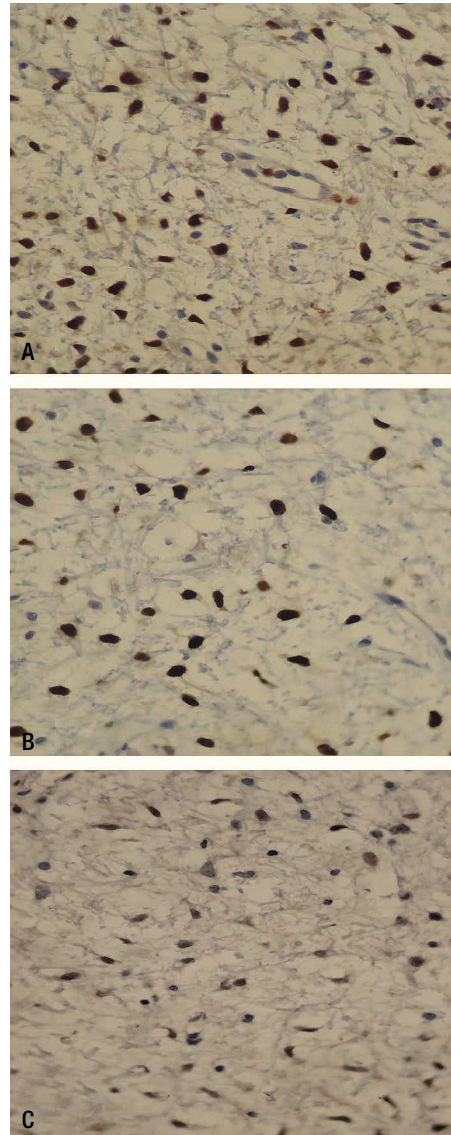
Desde el punto de vista de anatomía patológica, macroscópicamente los cuatro casos se presentaron como lesiones irregulares, algunas con bordes infiltrantes otras con bordes definidos, de color blanco grisáceo, de aspecto mucoso y de consistencia blanda (**Imágenes 1 y 2**).

Histológicamente se manifestaron como lesiones neoplásicas benignas, formadas por células poco fusiformes y estelares en fondo mixoide, con proliferación de vasos sanguíneos, algunos con paredes engrosadas (**Imagen 3**).

Con el estudio de inmunohistoquímica, los cuatro casos presentaron positividad citoplasmática intensa a vimentina y también positividad difusa, intensa y nuclear

Imagen 4.

A) Receptor de estrógenos: positividad intensa y difusa. B) Receptor de progesterona: positividad intensa y difusa. C) Receptor de andrógeno: positividad focal y débil



para receptores de estrógenos y progesterona; pero presentaron escasa positividad con baja intensidad a receptores de andrógenos (**Imagen 4, Tabla 1**).

▷ **DISCUSIÓN**

La edad promedio de los casos fue 41 años con rango entre 37 y 44 años. Ninguno tuvo antecedentes clínicos de importancia, ni sospecha clínica con diagnóstico de

Tabla 1.

Inmuno-reactividad de receptores hormonales. Expresión de receptores hormonales

Caso	RE		RP		RA	
	%	Intensidad	%	Intensidad	%	Intensidad
Caso 1	95	+++	95	+++	50	+
Caso 2	90	++	95	+++	30	+
Caso 3	95	+++	100	+++	50	++
Caso 4	95	+++	100	+++	20	++

RE (Receptor de estrógenos), RP (Receptor de progesterona), RA (Receptor de andrógenos)

angiomixoma. El tamaño de las lesiones osciló entre 1.5 a 15.0 cm de eje mayor con presentación clínica de tumor en partes blandas de crecimiento lento, asociados a dolor. Sólo uno de los casos fue asintomático y se detectó durante colposcopia. Tres de las lesiones fueron resueltas con cirugía y la restante, que presentó tumor en bordes quirúrgicos, recibió tratamiento adyuvante con radioterapia y hormonoterapia. Todos se mantuvieron en vigilancia sin evidencia de enfermedad por un periodo entre 8 y 30 meses.

Los angiomixomas agresivos son neoplasias poco frecuentes, benignas histológicamente pero localmente infiltrantes y altamente recurrentes. Se presentan con mayor frecuencia en mujeres, con edad media de 39 años,^{7,9} la cual concuerda con los casos reportados.

Histológicamente están integradas por fibroblastos y miofibroblastos fusiformes, algunos estelares, con un estroma mixoide; además de proliferación de vasos sanguíneos, algunos con engrosamiento de pared. Por inmunohistoquímica las células son positivas a vimentina, actina y desmina.²⁻⁴ A pesar de las características histológicas benignas y su poca probabilidad a desarrollar metástasis, es una lesión localmente infiltrante y recurrente.^{5,6}

Hay diversos estudios publicados que evalúan la “dependencia” hormonal de esta lesión, por ejemplo Htwe M y colaboradores informaron un caso de una gestante que presentó crecimiento rápido de la lesión y las células neoplásicas expresaron receptores de progesterona, pero no de estrógenos; en este caso se consideró al estímulo hormonal como el causante del crecimiento acelerado de la neoplasia;¹⁰ existen varios estudios que evaluaron la expresión de receptores hormonales en estas lesiones, con resultados variables. De Salvia D y colaboradores, en un estudio realizado en población Italiana, informaron positividad para estrógenos y progesterona en cinco casos;¹³ Rotmensch E y colaboradores, en Estados Unidos de América (EUA), informaron positividad débil para receptores hormonales en un caso.¹² Amescua C y colaboradores informaron positividad tanto para estrógenos, en

10/12 casos, como para progesterona, en 11/12 casos, en EUA;²⁰ Mc Cluggage y colaboradores, en población de Irlanda del Norte, documentaron positividad para receptores de estrógeno en 5/5 casos, pero no todos fueron intensamente positivos y para receptores de progesterona presentaron positividad en 4/5 casos de manera intensa.⁵

Esta neoplasia también se presenta en hombres, hay estudios publicados con evaluación hormonal por inmunohistoquímica. Idrees M y colaboradores informaron cuatro casos en hombres, donde uno fue positivo para receptores de estrógeno y tres para progesterona, en EUA.¹⁶ Martínez A y colaboradores informaron dos casos en hombres mexicanos, donde las células neoplásicas no fueron positivas a receptores hormonales.⁶

Ninguno de los cuatro casos presentados tuvo recurrencia documentada ni metástasis en el periodo de seguimiento de 8 a 30 meses. Solamente existen dos casos informados en la literatura mundial con metástasis, uno, una mujer de 27 años de edad que presentó varias recurrencias, posteriormente metástasis pulmonares y falleció.⁸ El segundo caso, una mujer de 63 años de edad, con tumor pélvico con múltiples metástasis que afectaron ambos pulmones, ganglios linfáticos mediastinales, ilíacos y aórticos, además de peritoneo.²¹

A pesar de tratarse de tumores con crecimiento lento, existe un elevado índice de recurrencia por escisión incompleta debido a la naturaleza infiltrante de la lesión, por esto el seguimiento clínico debe ser a largo plazo, debido a que la recidiva puede aparecer varios años después de la resección.

Como se puede observar en los estudios publicados, la expresión en distintas poblaciones es variable, esto puede sugerir predisposición de expresión hormonal de acuerdo a la raza, aunque esta variable no fue considerada en ninguna de las investigaciones.

En la serie presentada que corresponde a cuatro casos de mujeres mexicanas, todas tuvieron positividad difusa e intensa tanto para receptores de estrógenos como de progesterona. También se evaluó la expresión de receptores de hormonas androgénicas, como era de esperar, fueron débilmente positivas. Lo anterior demuestra la dependencia hormonal de esta neoplasia, situación que puede tenerse en cuenta para su abordaje terapéutico unido a la resección quirúrgica, tal como se realizó en el primer caso del presente estudio.

Si se reúnen los resultados de este análisis con el realizado en dos hombres mexicanos por Martínez y colaboradores,⁶ donde ninguno presentó expresión inmunohistoquímica a receptores hormonales, se deduce que la expresión de receptores hormonales se presenta principalmente en mujeres.

▷ CONCLUSIÓN

El angiomixoma agresivo es una neoplasia benigna localmente infiltrante y recurrente, que afecta comúnmente a mujeres en edad reproductiva; con expresión intensa y difusa a receptores hormonales, (estrógenos y progesterona) situación que puede ser utilizada como blanco terapéutico en casos de difícil resección o recurrencia.

Bibliografía

1. Steeper T, Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1983;7:463-75.
2. McCluggage W, Patterson A, Maxwell P. Aggressive angiomyxoma of pelvic parts exhibits estrogen and progesterone receptor positivity. *J Clin Pathol* 2000;53:603-5.
3. Martínez A, Hernández M, Carrera E, Alcántara A, Manzanilla H. Angiomixoma agresivo en hombres. Informe de dos casos. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2007;70:78-81.
4. Srinivasan R, Mohapatra N, Saurabh M, Sharath R. Aggressive angiomyxoma presenting as a vulval polyp. *Indian J Cancer* 2007;44:87-9.
5. Blandmura S, Cruz J, Vergara L, Machado Puerto I, Ninfa V. Aggressive angiomixoma: A second case with metastasis with patient's death. *Hum Pathol* 2003; 34:1072-74.
6. World Health Organization. Classification of Tumors. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: Editorial IARC; 2003.
7. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Novena Edición. Estados Unidos: Editorial Mosby; 2004.
8. Varras M, Akrivis C, Lekkou P, Kitsiou E, Demou A. Aggressive angiomyxoma of the vulva: our experience of a rare case with review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:188-92.
9. Fetsch F, Laskin W, Lefkowitz M, Kindblom L, Meis-Kindblom JM. Aggressive angiomyxoma: a clinicopathologic study of 29 female patients. *Cancer* 1996;78:79-90.
10. Htwe M, Deppisch LM, Saint-Julien JS. Hormone-dependent aggressive angiomyxoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1995;86:697-9.
11. Havel G, Burian P, Kohrtz M, Mark J. Aggressive angiomyxoma of the vulva: an unusual, deceptive and recurrence-prone tumour with evidence of estrogen receptor expression. *APMIS* 1994;102:236-40.
12. Rotmensch E, Kasznica J, Hamid M. Immunohistochemical analysis of hormone receptors and proliferating cell nuclear antigen in aggressive angiomyxoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;41:171-9.
13. De Salvia D, Fais G, Lauri F, Brotto M, Petrillo G, Salmaso R. Aggressive angiomyxoma of the vulva: expression of estroprogesterinic receptors and follow-up. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998;25:141-3.
14. Ribaldone R, Piantanida P, Surico D, Boldorini R, Colombo N, Surico N. Aggressive angiomyxoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2004;95:724-8.
15. Rotmensch E, Kasznica J, Hamid M. Immunohistochemical analysis of hormone receptors and proliferating cell nuclear antigen in aggressive angiomyxoma of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 41:171-9.
16. Idress M, Hoch B, Wang B, Unger P. Aggressive angiomyxoma of male genital region. Report of 4 cases with immunohistochemical evaluation including hormone receptor status. *Ann Diagn Pathol* 2006;10:197-204.
17. McCluggage W, Jamieson T, Dobbs S, Grey A. Aggressive angiomyxoma of the vulva: dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecol Oncol* 2006;100:623-5.
18. Shinohara N, Nonomura K, Ishikawa S, Seki H, Koyanagi T. Medical management of recurrent aggressive angiomyxoma with gonatropin-releasing hormone agonist. *In J Urol* 2004;11:432-5.
19. Fine B, Munoz A, Litz C, Gershenson D. Primary medical management of recurrent aggressive angiomyxoma of the vulva with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Gynecol Oncol* 2001;81:120-2.
20. Amescua C, Begley S, Mata N. Aggressive angiomyxoma of the female tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:140-5.
21. Siassi R, Papadopoulos T, Matzel K. Metastasizing aggressive angiomyxoma. *N Engl J Med* 1999;341:1772.