

Embarazo luego de tratamiento conservador de hiperplasia endometrial atípica compleja con goserelina. Caso clínico

Drs. Ángel Gabriel Rincón, Belkys Chacín, Antonio Villavicencio, Luis Betancourt

Departamento de Investigación. Departamento de Ciencias Morfológicas. CAMIULA Universidad de Los Andes. Maternidad Santa María, Mérida, Venezuela

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 28 años de edad que consultó por deseos de embarazo luego de dos abortos consecutivos. La biopsia de endometrio reportó hiperplasia glandular simple con atipias focales. Se le indica medroxiprogesterona (60 mg diarios) por 3 meses. Al finalizar el tratamiento se le realiza histeroscopia en la que se observa lesión sospechosa en cara anterior del endometrio que la biopsia reporta progreso de la lesión a hiperplasia endometrial glandular compleja con atipias. Recibe goserelina (Zoladex ®) 3,5 mg vía subcutánea mensual durante 6 meses después presenta una gestación sin complicaciones, que culmina en cesárea. Se le realiza nueva biopsia del endometrio, y no presentó evidencias de la enfermedad. Una histeroscopia realizada 3 meses más tarde no se observa la lesión endometrial. La hiperplasia compleja con atipias puede ser tratada de forma conservadora con análogos de GnRH en pacientes con deseos de su procreación y bajo seguimiento histeroscópico.

Palabras clave: Hiperplasia endometrial compleja con atipias. Análogos de GnRH. Goserelina. Histeroscopia.

SUMMARY

We report the case of a 28 years old patient that consulted for desire of pregnancy after two consecutive abortions. Endometrial biopsy reported simple glandular hyperplasia with focal atypias. Received medroxyprogesterone (60 mg daily) for 3 months. After treatment a hysteroscopy was performed and a suspicious lesion was observed in the anterior wall of endometrium with a biopsy report of worsening of the lesion to a complex glandular hyperplasia with atypias. Received goserelin (Zoladex ®) 3,5 mg subcutaneously once a month for 6 months after that presented a gestation without complications, that end in cesarean section. A new endometrial biopsy was performed that reported free of disease. A hysteroscopy performed 3 months later show no endometrial lesion. Complex hyperplasia with atypia can be treated with GnRH analogs I patients wit desire of pregnancy.

Key words: Complex endometrial hyperplasia with atypias, hysteroscopy, gosereline, GnRH analogue.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia endometrial, es una patología frecuente en las mujeres infértiles que cursan con hiperestrogenismo. La anovulación crónica y la exposición a altas concentraciones de estrógenos sin oposición ocasiona un estímulo sobre el endometrio el cual desarrolla hiperplasia y en algunos casos pueden llegar a desarrollar cáncer de endometrio (1).

La hiperplasia endometrial puede cursar de varias formas dependiendo del grado de alteración de la arquitectura del endometrio y de las alteraciones a nivel celular. De ellas la más severa es la hiperplasia compleja con atipias; algunos autores la consideran una lesión precancerosa focalizada o inclusive

parte del mismo adenocarcinoma de endometrio, de hecho se consiguen ambas enfermedades de forma simultánea hasta en el 46 % de las pacientes (2-4).

El tratamiento de este tipo de hiperplasia dependerá de la edad de la paciente así como de sus deseos de procreación. El hecho es que su tratamiento debe hacerse en la brevedad y por lo general es radical. Usualmente las pacientes mayores de 40 años sin deseos de procreación son tratadas con la realización de una histerectomía (3,5-7). En pacientes jóvenes con deseos de embarazo el tratamiento suele ser más conservador y es así que han aparecido algunos reportes que sugieren que tratamientos

alternativos o con medicamentos son exitosos, sobre todo cuando se desea preservar la fertilidad de la paciente (5,6,8-11). Presentamos el caso de una paciente portadora de hiperplasia compleja con atipias, y a pesar de la administración de altas dosis de progesterona esta no fue efectiva, por lo que se le indicó goserelina lográndose un embarazo y control de la enfermedad.

Presentación de caso clínico

Paciente femenina de 28 años de edad, peso 88 kg, talla 1,63 m, TPAL: 0020, (2 abortos). Consultó por deseos de embarazo luego de dos pérdidas continuas de la gestación. La paciente no presentaba síntomas de sangrado ni de alteraciones del ciclo menstrual, el único hallazgo positivo era el sobrepeso. La exploración ecográfica mostró un endometrio de características normales y acorde a día del ciclo. Como parte del protocolo de estudio de fertilidad se realizó biopsia de endometrio con cánula de Novak, la cual reportó: hiperplasia glandular simple con atipias focales. En vista de sus deseos de embarazo y con el fin de preservar su útero, se indicó tratamiento conservador a base de medroxiprogesterona (Provera®) 60 mg diarios durante un período de tres meses. Al finalizar el tratamiento se decide realizar histeroscopia diagnóstica, observándose lesión focalizada en pared anterior del útero de un 1 cm de diámetro, caracterizada por endometrio engrosado con glándulas y vasos sanguíneos prominentes. Se tomó biopsia dirigida y luego curetaje de la pared anterior del útero. El estudio histopatológico en esta ocasión reportó: hiperplasia glandular compleja con atipias (ver Figura 1). En vista de lo anterior se decidió el tratamiento con goserelina (Zoladex®, Laboratorio Astra Zeneca) 3,5 mg vía subcutánea mensual durante un período de 6 meses, para ser nuevamente revalorada desde el punto de vista histeroscópico al culminar el mismo.

La paciente presentó amenorrea luego de la segunda dosis de Zoladex® y al culminar el tratamiento de seis meses dicha amenorrea persistió, por lo que se solicitó determinación de gonadotropina coriónica, la cual resultó positiva. Se realizó ultrasonido transvaginal observándose saco gestacional correspondiente a 6 semanas de gestación. La paciente cursó con un embarazo de manera normal sin complicaciones de importancia y es interrumpido mediante cesárea a la semana 38 de gestación por tratarse de presentación podálica. Se obtuvo recién nacida femenina de término con un peso de 3 000 g. Durante el acto quirúrgico se examinó toda la cavidad uterina no

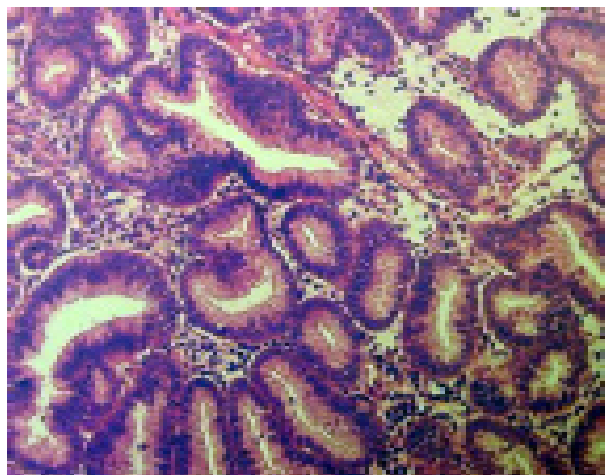


Figura 1. Microfotografía de la lesión encontrada por histeroscopia: hiperplasia compleja con atipias.

encontrándose alteraciones a nivel del endometrio. Sin embargo, se realizó biopsia de endometrio en cara anterior, con cureta a “cielo abierto”. El reporte histopatológico reportó reacción decidual sin evidencias de malignidad (Figura 2). Tres meses luego de terminar la gestación la paciente se sometió a estudio histeroscópico no observándose lesiones a nivel endometrial. Actualmente está asintomática y bajo anticoncepción hormonal.

DISCUSIÓN

Usualmente la hiperplasia endometrial atípica compleja, considerada por algunos autores como un carcinoma *in situ* de endometrio se tratará dependiendo de múltiples factores; varios son los medicamentos, vías y protocolos a utilizar en estas pacientes (12,13). Desde hace años los progestágenos son conocidos y efectivos en los casos de hiperplasia, ya sea con o sin atipias (14-17). Cualquiera de ellos como la medroxiprogesterona, el megestrol y la gestrinona se han utilizado con tasas de curación muy efectivas que varían de acuerdo al grado histológico de lesión. La medroxiprogesterona intramuscular a una dosis de 500 mg dos veces por semana logra la curación en todos los casos hiperplasia sin atipias (9). Pero en lesiones complejas con atipias la respuesta no pudiera ser tan efectiva, se logra sólo a un 67 % de curación y hasta un 9 % de progresión a formas severas (18). El levonorgestrel en forma de dispositivo intrauterino llega a tener una tasa de curación en las hiperplasias

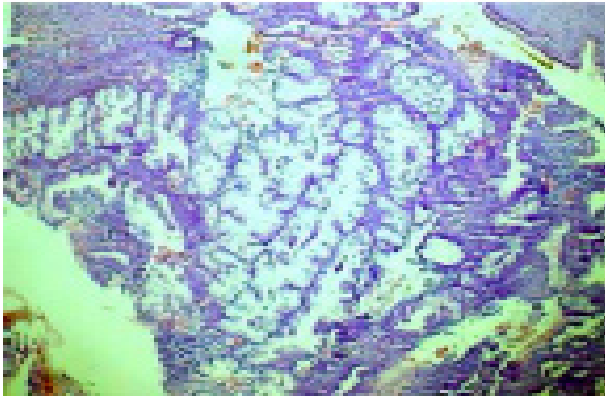


Figura 2. Microfotografía de la biopsia de endometrio tomada durante la realización de la cesárea observándose una reacción decidua a nivel endometrial.

sin atipias del 100 % (18-21); sin embargo, el uso de este tratamiento en paciente con deseos de embarazo sería difícil de justificar, por su efecto anticonceptivo. Asimismo se ha utilizado también el danazol y el tamoxifeno, en variados grados histológicos de hiperplasia, con tasas de curación a los 3 meses del 72 % y por encima del 90 % luego de 6 meses de tratamiento (22,23). El anastrozole, un medicamento inhibidor de la aromatasa, ha sido utilizado en hiperplasias de diferentes grados en pacientes obesas y con alto riesgo quirúrgico, con muy buena eficacia sobre la lesión endometrial, evitando de esta forma la cirugía (24). La metformina, droga utilizada en los casos de hiperinsulinismo, al parecer pudiera ayudar a controlar también la enfermedad endometrial (24).

El uso de análogos de GnRH para hiperplasia es conocido, pudiendo utilizarse en algunos casos como droga de primera línea, como terapia única o combinada con otros medicamentos hasta el lograr el control de la enfermedad. En los casos de hiperplasia sin atipia, el éxito terapéutico se puede lograr con solo tres meses de administración con desaparición completa de los síntomas y desaparición histológica de la lesión (25). El efecto es persistente en el tiempo hasta más de un año después del tratamiento (27 y además mejora cualquier otro síntoma o patología asociada a hiperestrogenismo, como la miomatosis uterina y la anemia ocasionada por los cuadros de hipermenorrea y sangrado genital anormal en las pacientes con hiperplasia (28,29).

Por otra parte y a diferencia del caso clínico que estamos reportando, la eficacia de los análogos

se pone en duda mientras más atipias celulares existan; en un estudio prospectivo conducido por Grimbizis y col. (29) no se consiguió mejoría en el grupo de pacientes con hiperplasia compleja con atipias cuando se le administraba por un período de seis meses triptorelina, un análogo del GnRH. En los actuales momentos no existe un protocolo de administración en lo referente a la duración del mismo para su uso en hiperplasias complejas con atipia, y pocos son los reportes encontrados en la literatura. Sí existen recomendaciones para el tratamiento de los efectos secundarios de los análogos, como lo es principalmente la disminución del índice de masa ósea que aparece luego de tres meses de tratamiento, es así que algunos autores han utilizado el medicamento en combinación con tibolona y luego de un año de terapia pueden seguir con progestágenos y citrato de clomifeno hasta la remisión de la enfermedad bajo una estricta vigilancia (31). Otros autores indican la combinación de análogos y progestágenos (32).

El éxito para lograr embarazo espontáneo luego del tratamiento conservador de hiperplasias complejas con atipias celulares y/o estadios I de cáncer de endometrio no es tan satisfactorio, al existir mayor atipia celular más dificultades existirán para concebir. La tasa más alta de embarazo puede llegar a un 40% (32). Es así que la mayoría de las pacientes que reciben tratamiento conservador deben ingresar inmediatamente a programas de fertilización asistida para garantizar el embarazo (34-39).

Los autores que se oponen al tratamiento conservador se basan en el hecho de que no existen buenos criterios para predecir cuál paciente con hiperplasia endometrial responderá bien al tratamiento conservador o por el contrario desarrollará cáncer de endometrio. Algunas pacientes a pesar de estar recibiendo tratamiento con progestágenos para el tratamiento de hiperplasia simple han desarrollado hiperplasia compleja con atipia. En este caso el único factor que pudiera predecir la aparición de carcinoma puede ser la pérdida de la proteína MLH1 mediante pruebas de inmunohistoquímica, la cual se ha asociado a cánceres avanzados y pudiera ser utilizada como factor pronóstico para pacientes en la que se está considerando el tratamiento conservador (39). El caso presentado por nosotros se ajusta a este tipo de paciente que a pesar de recibir altas dosis de progesterona, la enfermedad evolucionó a una forma más agresiva, de hiperplasia simple a compleja con atipias. Desafortunadamente a esta paciente no se le determinó la pérdida de la proteína MLH1, por no realizarse en nuestro medio.

Asimismo, los detractores del tratamiento conservador alertan sobre la posibilidad del cabalgamiento de hiperplasia y cáncer de endometrio en la misma paciente. A pesar de la controversia, sobre la prevalencia real de cáncer de endometrio oculto en pacientes con diagnóstico de hiperplasia endometrial, la frecuencia más alta la reportó un estudio retrospectivo de la Universidad de Columbia; donde se estudiaron en 60 úteros de pacientes histerectomizada por hiperplasia endometrial con atipias, encontrando una prevalencia del 64 % de adenocarcinomas ocultos (40). Es por ello que las pacientes en las que se indicó tratamiento conservador han de seguirse cada seis meses con biopsia de endometrio o histeroscopia, tengan o no síntomas (4).

Por otra parte es importante saber, que a pesar de que la paciente haya recibido tratamiento médico con buena respuesta y luego se haya embarazado, no se debe excluir la posibilidad de la persistencia de la enfermedad (41). El seguimiento es importante, así como la visualización de la cavidad mediante histeroscopia y toma de muestras del endometrio, ya sea durante la misma histeroscopia o con cualquier dispositivo de toma de muestra endometrial. De estas técnicas la de más alta sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones endometriales de cualquier tipo es la histeroscopia (42,43). Asimismo ante la reaparición de la enfermedad se deberá preferir una conducta más definitiva como la histerectomía.

Finalmente es importante concluir que el tratamiento conservador es sólo para algunos tipos de pacientes dependiendo de la edad, sus deseos de su procreación, y el grado de afectación según el estudio histopatológico, así como la capacidad de seguimiento y evaluación de la paciente luego del tratamiento especialmente con histeroscopia, por la alta sensibilidad y especificidad de la misma en la valoración del endometrio.

REFERENCIAS

1. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(5 Pt 1):1213-1223.
2. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006;106(4):812-819.
3. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: An evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125(2):259-264.
4. Agostini A, Cravello L, Shojai R, Schaeffer V, Bretelle F, Roger V, et al. Risk of finding an endometrial cancer when atypical hyperplasia was incidentally diagnosed on hysteroscopic resection products. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;103(1):58-59.
5. Karamursel BS, Guven S, Tulunay G, Kucukali T, Ayhan A. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(1):127-131.
6. Kanaoka Y, Hirai K, Ishiko O. Microwave endometrial ablation for complex endometrial hyperplasia with atypia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85:181-182.
7. Valenzuela P, Sanz JM, Keller J. Atypical endometrial hyperplasia: Grounds for possible misdiagnosis of endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56:163-167.
8. Kobiashvili H, Charkviani L, Charkviani T. Organ preserving method in the management of atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22:297-299.
9. Lindahl B, Willen R. Endometrial hyperplasia. Clinico-pathological considerations of a prospective randomised study after abrasio only or high-dose gestagen treatment. Results of 2 years follow-up of 292 patients. *Anticancer Res.* 1991;11:403-406.
10. Muechler EK, Bonfiglio T, Choate J, Huang KE. Pregnancy induced with menotropins in a woman with polycystic ovaries, endometrial hyperplasia, and adenocarcinoma. *Fertil Steril.* 1986;46:973-975.
11. Goker EN, Sendag F, Tavmergen E, Levi R, Zekioglu O. Successful pregnancy in an infertile woman with endometrial hyperplasia and embryo transfer. A case report. *J Reprod Med.* 2001;46:859-862.
12. Carneiro H, Pinho MA. Hiperplasia y cáncer de endometrio. En: Rodríguez O, Santiso R, Calventi V, editores. Libro Texto de FLASOG. Caracas: Editorial Ateproca; 1996.p.335-364.
13. Rincón F. Carcinoma endometrial. *Ginecología 96.* Caracas: Artes Gráficas Enedé; 1996.
14. Kimura J. Effect of progesterone on cell division in chemically induced endometrial hyperplasia and adenocarcinoma in mice. *Cancer Res.* 1978;38:78-82.
15. Wentz WB. Progestin therapy in endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 1974;2:362-367.
16. Pashchenko AG. [Effect of hydroxyprogesterone caproate on carbohydrate tolerance in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma]. *Akush Ginekol (Mosk).* 1968;44:39-43.
17. Wentz WB. Treatment of persistent endometrial hyperplasia with progestins. *Am J Obstet Gynecol.* 1966;96:999-1004.
18. Yokosuka K, Teshima H, Yamakawa Y, Hasumi K. [Characteristic of cystic glandular hyperplasia as a precursor of endometrial carcinoma. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1994;46:1241-1246.

19. Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1297-1298.
20. Lindahl B, Willen R. Spontaneous endometrial hyperplasia. A 5 year follow-up of 82 patients after high-dose gestagen treatment. *Anticancer Res.* 1994;14:2831-2834.
21. Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil.* 1987;18:137-140.
22. Soh E, Sato K. Clinical effects of danazol on endometrial hyperplasia in menopausal and postmenopausal women. *Cancer.* 1990;66:983-988.
23. Soh E. [The effect of danazol and tamoxifen on endometrial hyperplasia]. *Gan to Kagaku Ryoho.* 1989;16(4Pt 2-3):1612-1622.
24. Agorastos T, Vaitsi V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118:239-240.
25. Session DR, Kalli KR, Tummon IS, Damario MA, Dumesic DA. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:405-407.
26. Zagni R, Cortelazzi R, Cipolla L, Giannetta G, Ferrante B, Soliani A. [Therapy of simple endometrial hyperplasia with GnRH analogs. Evaluation of a multicentric ambulatory study. Preliminary results]. *Minerva Ginecol.* 1993;45:597-602.
27. Pozzi M, Castagnola D, Cherubini F. [Treatment of endometrial hyperplasia with Goserelin depot, an LH-RH analog]. *Minerva Ginecol.* 1993;45:251-254.
28. Menozzi G, Gozzi M, Greci P, Stratico G, Talarico G. [The use of leuprolide in endometrial glandular hyperplasia]. *Minerva Ginecol.* 1992;44:383-386.
29. Pace S, Stentella P, Frega A, et al. [Diagnosis and therapy of low-risk endometrial hyperplasia. Experience with LH-RH-A]. *Minerva Ginecol.* 1992;44(12):645-651.
30. Grimbizis G, Tsalikis T, Tzioufa V, Kasapis M, Mantalenakis S. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: A prospective study. *Hum Reprod.* 1999;14:479-484.
31. Agorastos T, Vaitsi V, Vakiani A, Dinas K, Bontis J. Atypical endometrial hyperplasia in an 18-year-old woman. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267:252-255.
32. Perez-Medina T, Bajo J, Folgueira G, Haya J, Ortega P. Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestogens and gonadotropin-releasing hormone analogues: Long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 1999;73:299-304.
33. Yu M, Shen K, Yang JX, et al. [Outcome analysis of conservative treatment of well-differentiated endometrial adenocarcinoma and severe atypical hyperplasia in young women]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2006;41(4):242-245.
34. Pinto AB, Gopal M, Herzog TJ, Pfeifer JD, Williams DB. Successful in vitro fertilization pregnancy after conservative management of endometrial cancer. *Fertil Steril.* 2001;76:826-829.
35. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Pregnancy after in vitro fertilization in a patient with stage I endometrial carcinoma treated with progestins. *Fertil Steril.* 1990;54:735-736.
36. Park JC, Cho CH, Rhee JH. A successful live birth through in vitro fertilization program after conservative treatment of FIGO grade I endometrial cancer. *J Korean Med Sci.* 2006;21:567-571.
37. Shibahara H, Shigeta M, Toji H, et al. Successful pregnancy in an infertile patient with conservatively treated endometrial adenocarcinoma after transfer of embryos obtained by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999;14:1908-1911.
38. Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, Davis WA, Syrop CH, Sorosky JI. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol.* 2003;91:569-572.
39. Piura B. Two successful pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with endometrial atypical hyperplasia bordering on adenocarcinoma treated conservatively with high-dose progesterone. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61:21-23.
40. Rubatt JM, Slomovitz BM, Burke TW, Broaddus RR. Development of metastatic endometrial endometrioid adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2005;99:472-476.
41. Shutter J, Wright TC Jr. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24:313-318.
42. Mitsushita J, Toki T, Kato K, Fujii S, Konishi I. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol.* 2000;79:129-132.
43. Sánchez C, Brito M. Histeroscopia diagnóstica y terapéutica. Experiencia de 10 años. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006;66:251-258.
44. Cianferoni L, Giannini A, Franchini M. Hysteroscopic resection of endometrial hyperplasia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999;6:151-154.

Correspondencia: Dr. Ángel Gabriel Rincón García
 Maternidad Santa María
 Calle La Montaña 5101
 Mérida, Venezuela. rinconga@ula.ve