

Leiomiomatosis metastásica benigna con afectación vertebral, isquiática, pulmonar y renal. Entidad muy infrecuente dentro del diagnóstico diferencial de la patología ginecológica oncológica.

Verónica de la Chica Rubio¹, Manuel Pantoja Garrido², Zoraida Frías Sánchez¹, Francisco Javier Pantoja Rosso³

RESUMEN

La leiomiomatosis metastásica benigna es una rara enfermedad, consecuencia de la implantación vía hematológica, de células musculares de origen uterino en diferentes localizaciones, donde crecen desarrollando nódulos leiomiomatosos. Afecta a mujeres en edad fértil con antecedentes de miomas uterinos. En la mayoría de los casos es asintomática, aunque puede producir síntomas dependiendo de la localización de los implantes. El diagnóstico se basa en pruebas de imagen, confirmado por estudio anatomopatológico. El objetivo terapéutico es detener el crecimiento de las lesiones a través de la interrupción del estímulo hormonal. Es una enfermedad de carácter benigno con muy buen pronóstico tras un diagnóstico y tratamiento adecuados. Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de leiomiomatosis metastásica benigna con lesiones a nivel pulmonar, renal y óseo de origen miomatoso, tratada mediante histerectomía total con doble anexectomía y terapia hormonal, en el Hospital General Santa María del Puerto, con buenos resultados.

Palabras clave: LMB, Leiomiomatosis metastásica benigna, Miomas uterinos, Enfermedades raras pulmonares.

SUMMARY

Benign metastatic leiomyomatosis is a rare disease, due to hematogenous implantation, of muscle cells of uterine origin in different locations, where they grow developing leiomyomatous nodules. It affects women in fertile age with a history of uterine fibroids. In most cases it is asymptomatic, although it may produce symptoms depending on the location of the implants. The diagnosis is based on imaging tests confirmed by histological analysis. The therapeutic objective is to stop the growth of lesions, through disruption of the hormonal stimulation. It is a benign disease with very good prognosis after proper diagnosis and treatment. We present the case of a patient diagnosed with benign metastatic leiomyomatosis with lesions at lung, kidney and bone, treated by total hysterectomy with double adnexectomy and hormone therapy in the Hospital general Santa Maria del Puerto, with good results.

Keywords: BML, Benign metastasizing leiomyoma, Uterine myomas, Rare lung disease.

INTRODUCCIÓN

La leiomiomatosis metastásica benigna (LMB) es una patología extremadamente infrecuente (solo existen 150 casos publicados en la literatura) (1), que se desarrolla en mujeres en edad fértil, con

antecedentes de miomas uterinos, que han sido sometidos a tratamiento, preferentemente quirúrgico (2, 3). La etiopatogenia de esta enfermedad no está totalmente definida, aunque la principal teoría es que se produce como consecuencia de la diseminación hematológica de células miometriales, creando implantes leiomiomatosos en diferentes localizaciones anatómicas, con características histopatológicas de benignidad (4). Los órganos más frecuentemente afectados por esta implantación patológica son los pulmones, pero también puede aparecer en otras localizaciones como el corazón

¹Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España. ² Médico especialista del servicio de Ginecología del Hospital General Santa María del Puerto (Cádiz), España. ³ Jefe de servicio de Ginecología del Hospital general Santa María del Puerto (Cádiz), España.

(2), músculos, ganglios linfáticos, peritoneo y vísceras retroperitoneales (5). Principalmente cursa como un proceso asintomático, diagnosticándose de manera casual mediante pruebas de imagen. Las manifestaciones clínicas son infrecuentes, aunque muy diversas, englobando desde la tos persistente con disnea, si la afectación es respiratoria, hasta sintomatología álgica de origen compresivo en las localizaciones afectadas (6, 7). Dada la bajísima incidencia de esta rara enfermedad, y la repercusión clínica y psicológica que puede generar en las pacientes, como consecuencia de que suele diagnosticarse en el contexto de un estudio de extensión por sospecha de metástasis de tumor primario desconocido, es necesario el reporte de estos casos, para introducir esta entidad dentro del diagnóstico diferencial de la patología oncológica, en mujeres con antecedentes de leiomiomas uterinos.

A continuación, se presenta el caso de una paciente con antecedentes de leiomiomatosis uterina, que es valorada por sospecha de metástasis renales, pulmonares y óseas, en el contexto de un estudio por algias en miembros inferiores. Tras los estudios pertinentes, es diagnosticada de una leiomiomatosis metastásica benigna, siendo intervenida quirúrgicamente en su centro de referencia. Actualmente se encuentra en seguimiento por el Servicio de Oncología Médica. Lo interesante del caso, no es sólo la afectación por esta rara patología,

sino que el número de casos publicados en los que los implantes leiomiomatosos afecten a 4 localizaciones diferentes, son aún más excepcionales.

CASO CLÍNICO

Se expone el caso de una mujer de 41 años de edad que acude a consultas de medicina general por dolor en miembro inferior derecho de características mecánicas, sin antecedentes traumáticos, que no cede con analgesia habitual. La paciente refiere como antecedentes personales de interés, un carcinoma folicular de tiroides, que había sido tratado mediante tiroidectomía total más yodoterapia, y que se encuentra en remisión completa y seguimiento por la Unidad de Oncología Médica desde 12 años antes. Además, presenta un antecedente de miomectomía por laparotomía, actualmente en seguimiento por recidiva miomatosa y metrorragias en la Unidad de Ginecología General, y una cesárea por gestación gemelar.

La paciente continúa con su cuadro álgico y disfuncional pese a tratamiento con múltiples analgésicos, por lo que se solicita estudio mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de columna vertebral y pelvis, objetivándose una masa osteoblástica de 2,4 x 2,4 cm a nivel de la cuarta vértebra lumbar (L4), con afectación de partes blandas, que comprime el canal medular (Figura 1),



Figura 1.
RMN de columna vertebral. Se observa lesión a nivel de L4

además de otras lesiones de menor tamaño e iguales características en la quinta vértebra lumbar (L5), isquion izquierdo y rama isquiopubiana izquierda (Figura 2).

Ante estos hallazgos y los antecedentes de carcinoma de tiroides de la paciente, se deriva a la Unidad de Oncología Médica para estudio de extensión. Se solicita tomografía axial computarizada (TAC) y RMN de tórax, abdomen y pelvis, visualizándose múltiples nódulos pulmonares (el mayor de ellos de 12 mm, sin adenopatías en mediastino, ni derrame pleural) (Figura 3), una lesión sólida en riñón izquierdo de 17 x 15 mm (Figura 4), un quiste simple en ovario derecho y un útero polimiomatoso (Figura 5). La mamografía bilateral, los exámenes de laboratorio generales y el perfil tiroideo resultaron normales, con niveles analíticos de anticuerpo-tiroglobulina y antitiroglobulina que descartaban como posible origen de las lesiones, una recidiva de la neoplasia tiroidea. Por otro lado, la gammagrafía ósea mostró una zona de captación inespecífica entre las vértebras L4 y L5, no sugestiva de metástasis osteoblástica. Ante los resultados expuestos, se decide estudio histopatológico de las lesiones descritas. En el resultado histopatológico de la muestra renal se obtuvo tejido necrótico con proliferación de células musculares, mientras que, en el diagnóstico anatomopatológico de las lesiones vertebral y ósea, se objetivó el origen leiomiomatoso de las mismas. Las masas presentaban rasgos de benignidad, con rango mitótico escaso, y un factor de proliferación Ki-67

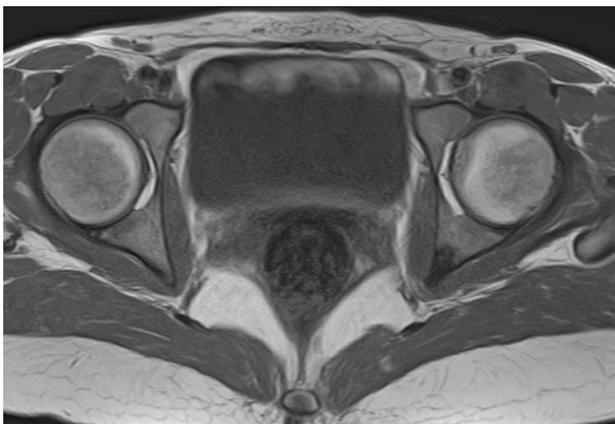


Figura 2.

RMN pélvica. Se observa lesión a nivel de rama isquiopubiana izquierda.

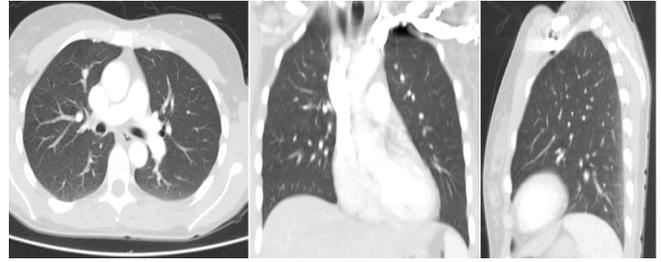


Figura 3: Estudio de extensión pulmonar



Figura 4: Estudio de extensión renal (Riñón izquierdo)

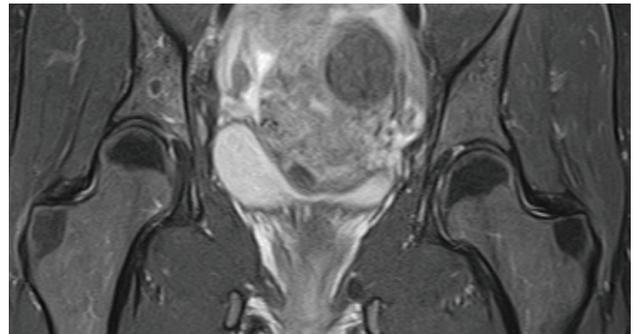


Figura 5: Útero polimiomatoso en pruebas de imagen.

del 2 % a 3%. Las técnicas inmunohistoquímicas confirmaron la estirpe muscular de la misma, por positividad a la actina y desmina. Los receptores de estrógenos y progesterona resultaron intensamente positivos, en el 90 % a 95 % de las células analizadas. Por lo tanto, los resultados de estos estudios y la revisión sistematizada de la literatura publicada, permite llegar al diagnóstico de una leiomiomatosis metastásica benigna, siendo remitida al Servicio de Oncología médica para tratamiento.

Primero se procede a tratar la sintomatología álgica del miembro inferior, porque la paciente refiere

que es la manifestación clínica más invalidante. Se realiza una descompresión medular con resección parcial de la masa y posterior órtesis lumbar para fijación, por parte de la unidad de cirugía de columna. El comité multidisciplinar que lleva el caso decide la indicación de una histerectomía total con doble anexectomía, para eliminar el foco miomatoso, a la vez que se interrumpe el estímulo hormonal estrogénico, impidiendo así, el crecimiento de las lesiones metastásicas existentes. La intervención se lleva a cabo sin complicaciones, presentando un postoperatorio dentro de la normalidad y recibiendo la paciente el alta, 4 días después de la cirugía. El estudio anatomopatológico de la muestra, informa de la presencia de un útero polimiomatoso con anexos normales, sin otras alteraciones histológicas de interés. Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento por la Unidad de Oncología Médica, recibiendo tratamiento hormonal sustitutivo y presentando una estabilización en el tamaño de las lesiones descritas, aunque sigue refiriendo algias en miembro inferior, derivadas de su proceso compresivo medular.

DISCUSIÓN

En 1939, Steiner (8) describió por primera vez esta rara enfermedad, definida como el hallazgo de tumoraciones histológicamente compatibles con leiomiomas, en otras localizaciones extrapélvicas, diferentes al útero. Dentro de esas localizaciones, la más común se encuentra a nivel pulmonar (4), Sekine y col. (9) publicaron que los leiomiomas representan el 0,085 % de todos los tumores benignos pulmonares. También se ha descrito afectación de otros órganos como el corazón, músculo, ganglios linfáticos, peritoneo y columna vertebral (2, 5).

Aunque se trata de una patología extremadamente rara, la presencia de metástasis leiomiomatosas en más de dos localizaciones diferentes, es aún más infrecuente. Tras una exhaustiva revisión de la literatura relacionada con la localización metastásica extrauterina de esta patología, se ha observado que, en 2016, Ras y col. (10) publicaron un caso de LMB con afectación metastásica en tres localizaciones (pulmones, parametrios y apéndice), mientras que en una revisión (que consta solo de 3 casos publicados), se describe afectación leiomiomatosa en dos localizaciones simultáneamente:

pulmones y espacio retroperitoneal (11), y pulmones y columna vertebral (12, 13). Al ampliar la búsqueda, se ha encontrado un nuevo caso publicado, donde se reporta una afectación leiomiomatosa metastásica a nivel pulmonar y de columna vertebral (14). En el presente caso, la paciente presentaba afectación a nivel de la columna vertebral lumbar, isquion izquierdo, riñón izquierdo y pulmones. La singularidad del caso no solo reside en el número de órganos afectos, sino también en la localización de los mismos. La diseminación miometrial hacia la columna vertebral es muy poco habitual en esta enfermedad. En 2015, Hur y col. (14), publicaron una revisión de los casos de afectación espinal en la LMB recogidos hasta la fecha, encontrando solo 10. Por otro lado, Berti y col. (12), han publicado recientemente, un caso de afectación metastásica en la misma localización. La aparición de metástasis viscerales retroperitoneales, como en riñón, puede considerarse aún más infrecuente, siendo muy escasos los casos reportados en la literatura (15).

La etiopatogenia de la enfermedad es incierta y se han postulado varias teorías al respecto; la más extendida, es la relativa a la diseminación metastásica de células vía hematogena durante la cirugía uterina (14), ya que en la mayoría de las pacientes con LMB, presentan algún antecedente quirúrgico de histerectomía o miomectomía, aunque hay casos descritos no relacionados con este tipo de intervenciones (16). En este caso, la paciente presentaba un antecedente quirúrgico de miomectomía laparotómica. Otros autores, defienden que el origen de este tipo de implantes se debe a metástasis a distancia derivadas de leiomiosarcomas bien diferenciados (2, 4, 17). Sin embargo, la LMB tiene características diferentes al leiomiosarcoma, por ejemplo, una mayor expresión de genes de regulación de la apoptosis como el bcl-2 y el p53, o un índice de proliferación ki-67 mucho más bajo (2) (en el estudio inmunohistoquímico de las biopsias del presente caso, el ki-67 fue solo de 2 % a 3 %). Otra posible causa es la proliferación multifocal de células musculares lisas, como consecuencia de una hiperrespuesta a la estimulación hormonal mediada por la progesterona (4).

Clínicamente, lo más frecuente es que la LMB curse de manera asintomática, aunque dependiendo de la localización implantatoria, puede manifestarse en forma de tos persistente, disnea, dolor torácico y desarrollo

progresivo de insuficiencia respiratoria (6, 7, 18). Los síntomas derivados de la compresión de otras estructuras orgánicas, son menos frecuentes que las manifestaciones respiratorias, debido también a que las metástasis pulmonares son la forma más común de presentación clínica de esta patología. En el caso que se describe, el síntoma inicial fue el dolor intenso en miembro inferior, derivado de la compresión leiomiomatosa de la medula espinal a nivel de L4.

La LMB suele diagnosticarse de forma casual, tras análisis anatomopatológico mediante biopsia de lesiones sospechosas de malignidad, halladas en estudios de extensión o pruebas de imagen, solicitadas por otra causa (17). Las radiografías de tórax suelen mostrar nódulos bien circunscritos, que van desde pocos milímetros a varios centímetros; 70 % se presenta como nódulos pulmonares múltiples bilaterales, 17 % como unilaterales y 13 % como nódulo pulmonar único (19). La RMN y la TAC son las pruebas de imagen con mayor sensibilidad y especificidad para evaluar número, localización, tamaño y características de los nódulos leiomiomatosos (20). Las lesiones halladas en la RMN de columna vertebral suelen tener un patrón común: envuelven la cara posterior del cuerpo vertebral, producen destrucción ósea e invaden el interior del canal medular. Son masas bien circunscritas que muestran una señal hipointensa en T1 y T2, y un realce homogéneo tras contraste con gadolinio en T1 (14). En este caso, la paciente debutó con un cuadro álgico y disfuncional en miembro inferior derecho, debido a una compresión medular leiomiomatosa a nivel de L4. Este diagnóstico se obtuvo tras la solicitud de una resonancia magnética nuclear (RMN), ante la persistencia del dolor pese a las medidas terapéuticas implantadas. Histológicamente, las biopsias de los nódulos metastásicos, muestran en el estudio anatomopatológico, una proliferación de células con forma de huso, homogéneas, sin un patrón de crecimiento desorganizado, ni atipias nucleares. Por otro lado, la LMB presenta un índice de proliferación marcadamente más bajo que el leiomiosarcoma. Nuovo y col. (21) observaron en su estudio, que el índice medio del Ki-67 en la LMB se encontraba en torno al 3,4 % (rango: 0,7 % a 8,1 %), mientras que, para los leiomiosarcomas, presentaba unos valores medios del 28,6 % (rango: 14,4 % a 62 %), ($p < 0,025$). Estos nódulos leiomiomatosos, además muestran positividad para receptores de estrógenos y progesterona, lo que

sugiere un origen uterino de los mismos (2). Los estudios anatomopatológicos de las muestras tomadas en esta paciente, mostraron un índice de proliferación del Ki-67 de 2 % a 3 %, con alta positividad para receptores de estrógenos y progesterona. Nucci y col. (22) publicaron, en 2007, un hallazgo genético característico de esta infrecuente patología, relacionado con una alteración cromosómica (delección terminal en 19q y 22q), presente en algunos casos de LMB.

Dada la bajísima incidencia de esta rara enfermedad, que cuenta solo con unos 150 casos descritos en la literatura (23), desde el artículo publicado por Steiner (8), en 1939, no existen guías terapéuticas con estrategias concretas protocolizadas. Por ello, la mayoría de las guías de actuación, se desarrollan a partir de terapias de carácter eminentemente empírico. El tratamiento quirúrgico se basa en la interrupción del estímulo hormonal para evitar el crecimiento de las lesiones existentes, mediante la exéresis ovárica, realizando una anexectomía bilateral. Además, estaría indicada la extirpación de las lesiones leiomiomatosas metastásicas, solo en los casos en los que se produzcan manifestaciones clínicas derivadas de procesos compresivos (20). El tratamiento médico adyuvante se basa en la terapia hormonal, dada la positividad para receptores de estrógenos y progesterona, característico de este tipo de patologías. El tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), así como el uso de inhibidores de la aromatasa, han demostrado ser terapias eficaces en el control del crecimiento celular leiomiomatoso, porque reducen la producción endógena de estrógenos. La pérdida de densidad mineral ósea, relacionada con el efecto antiestrogénico derivado de este tipo de terapias, puede compensarse añadiendo al tratamiento médico indicado anteriormente, fármacos como los bifosfonatos, calcio y la vitamina D (16). En el caso que se presenta, la paciente fue intervenida quirúrgicamente, realizando tanto una histerectomía con doble anexectomía, como una exéresis de la masa a nivel de la columna vertebral. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos quirúrgicos y el posterior tratamiento hormonal implantado por el servicio de Oncología, la paciente sigue refiriendo molestias e incapacidad funcional a nivel del miembro inferior derecho, aunque el tamaño de las lesiones leiomiomatosas descritas en otras localizaciones, se ha estabilizado.

CONCLUSIONES

La LMB es una enfermedad extremadamente rara e infrecuente, de la cual se tiene un conocimiento muy limitado. Esta patología debe ser considerada una posibilidad dentro del diagnóstico diferencial de los estudios oncológicos de extensión, sobre todo en mujeres en edad fértil con antecedentes de miomas uterinos. Aunque no hay publicadas series de casos lo suficientemente amplias como para establecer algoritmos diagnósticos y terapéuticos protocolizados, tanto las pruebas de imagen como el estudio anatomopatológico mediante biopsia, son las bases del diagnóstico en este tipo de lesiones. La anexectomía bilateral asociada a terapias hormonales antiestrogénicas, permite obtener muy buenos resultados en cuanto a pronóstico se refiere, teniendo en cuenta el carácter benigno de esta patología. El reporte de casos como el presente, debe servir para acercar a los clínicos al conocimiento y manejo de esta rara entidad.

REFERENCIAS

1. Aka N, Iscan R, Köse G and Kaban I. Benign Pulmonary Metastasizing Leiomyoma of the Uterus. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(9): QD01–QD03.
2. Kayser K, Zink S, Schneider T, Dienemann H, André S, Kaltner H, et al. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch.* 2000; 437 (3): 284 - 292.
3. Arai T, Yasuda Y, Takaya T, Shibayama M. Natural decrease of benign metastasizing leiomyoma. *Chest.* 2000; 117 (3): 921 - 922.
4. Tietze L, Gunther K, Horbe A, Pawlik C, Klosterhalfen B, Handt S, et al. Benign metastasizing leiomyoma: a cytogenetically balanced but clonal disease. *Hum Pathol* 2000; 31 (1): 126 – 128.
5. 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 (7): 1931 - 1948.
6. Goto T, Maeshima A, Akanabe K, Hamaguchi R, Wakaki M, Oyamada Y, Kato R. Benign metastasizing leiomyoma of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;18: 121–124.
7. Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD, Woodard PK, Eisenberg R, Abramson N. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. *Am J Roentgenol.* 2001; 176 (6): 1409 – 1413.
8. Steiner, P.E. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: report of a case and review of literature. *Am J Path.* 1939; 15 (1): 89–110
9. Sekine I, Kodama T, Yokose T, Nishiwaki Y, Suzuki K, Goto K, et al. Rare pulmonary tumors - a review of 32 cases. *Oncology* 1998; 55:431-4.
10. Raś R, Książek M, Barnaś E, Skręt-Magierło J, Kąziołka W, Fudali L, et al. Benign metastasizing leiomyoma in triple location: lungs, parametria and appendix. *Prz Menopauzalny.* 2016; 15 (2): 117 - 121.
11. Ahmad SZ, Anupama R, Vijaykumar DK. Benign metastasizing leiomyoma - case report and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159 (1): 240 - 241
12. Berti AF, Santillan A, Velasquez LA. Metastasizing leiomyoma of the cervical spine 31 years after uterine leiomyoma resection. *J Clin Neurosci.* 2015; 22 (9): 1491 – 1492.
13. Wang LX, Lv FZ, Ma X, Jiang JY. Multifocal osteolytic lesions within lumbar spine in a middle-aged Chinese woman: a benign metastasizing leiomyoma? *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37 (4): E259 - 263
14. Hur JW, Lee S, Lee JB, Cho TH, Park JY. What are MRI findings of Spine Benign Metastasizing Leiomyoma? Case report with literature review. *Eur Spine J.* 2015; 24 (Suppl 4): S600 – S605.
15. Feng J, Ye B, Yang Y, Pan X, Lin L, Chen Y, Cao K, Shi J, Zhao H. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: a clinicopathological study of 5 cases. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2014; 17 (7): 550 - 552.
16. Taveira-DaSilva AM, Alford CE, Levens ED, Kotz HL, Moss J. Favorable response to antgonadal therapy for a benign metastasizing leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 2012; 119 (2 Pt 2): 438 - 442.
17. Wentling GK, Sevin BU, Geiger XJ, Bridges MD. Benign metastasizing leiomyoma responsive to megestrol: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 (6): 1213 – 1217.
18. Ma H, Cao J. Benign pulmonary metastasizing leiomyoma of the uterus: A case report. *Oncol Lett.* 2015; 9 (3): 1347 - 1350.
19. Allen MS. Multiple benign lung tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 15 (3): 310 – 314.
20. Cai A, Li L, Tan H, Mo Y, Zhou Y. Benign metastasizing leiomyoma. Case report and review of the literature. *Herz.* 2014; 39 (7): 867 - 870.
21. Nuovo GJ, Schmittgen TD. Benign metastasizing leiomyoma of the lung: clinicopathologic, immunohistochemical, and micro-RNA analyses. *Diagn Mol Pathol.* 2008; 17 (3): 145 - 150.
22. Nucci MR, Drapkin R, Dal Cin P, Fletcher CD, Fletcher JA. Distinctive cytogenetic profile in benign metastasizing leiomyoma: pathogenic implications. *Am J Surg Path.* 2007; 31 (5): 737–743.
23. Lewis EI, Chason RJ, DeCherney AH, Armstrong A, Elkas J, Venkatesan AM. Novel hormone treatment of benign metastasizing leiomyoma: an analysis of five cases and literature review. *Fertil Steril.* 2013; 99 (7): 2017 - 2224.