

Case Report/Caso Clínico

Benign metastasizing leiomyoma: literature review based on a case report

Leiomioma benigno metastizante: revisão da literatura a propósito de um caso clínico

Marisa Moreira*, Fátima Pinto, Nuno Oliveira, Lilia Andrade, Mário Oliveira

Centro Hospitalar do Baixo Vouga E.P.E.

Abstract

Benign metastasizing leiomyoma is a rare disease, affecting predominantly females in reproductive age. The lung is the most affected extra-uterine organ with multiple benign appearing smooth muscle tumors. Histologically benign metastasizing leiomyoma has benign findings, similar to the myometrial leiomyoma. In the majority of cases the metastatic disease is an incidental finding on routine tests. Generally, there is a history of previous myomectomy or hysterectomy due to fibroids. Definitive diagnosis is confirmed by histologic and immunohistochemical findings in the biopsy specimen. Therapy is not very well established yet.

Keywords: Benign metastasizing leiomyoma; lung nodes; hysterectomy

INTRODUÇÃO

Os leiomiomas benignos metastizantes (LBM) são tumores raros das células musculares lisas¹. Caracterizam-se por lesões leiomiomatosas extra-uterinas, sendo a sua compreensão difícil pela associação de características contraditórias como histologia de benignidade local e potencial evolução para metastização^{2,3,4}.

O LBM foi pela primeira vez descrito em 1939 por Steiner. É uma entidade rara com cerca de 150 casos documentados na literatura, de acordo com a revisão de Awonuga *et al.*, cuja incidência exacta permanece desconhecida⁵. Atinge sobretudo mulheres com leiomiomas uterinos em

idade reprodutiva com aparecimento de metástases pulmonares em período pré-menopáusico^{3,6}.

Sem etiopatogenia bem definida, o seu carácter hormono-dependente é sugerido pelo facto de deixarem de crescer ou regredirem na menopausa ou após histerectomia com ooforectomia².

Na maioria dos casos, apresenta nódulos pulmonares assintomáticos detectados incidentalmente, em mulheres com história prévia de leiomiomas uterinos³.

O tratamento não é ainda consensual, mas geralmente apresenta bom prognóstico².

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com LBM.

CASOS CLÍNICOS

Mulher de 45 anos, caucasiana, assintomática. Gesta 3, Para 3, com 3 partos eutócicos e submetida a laqueação

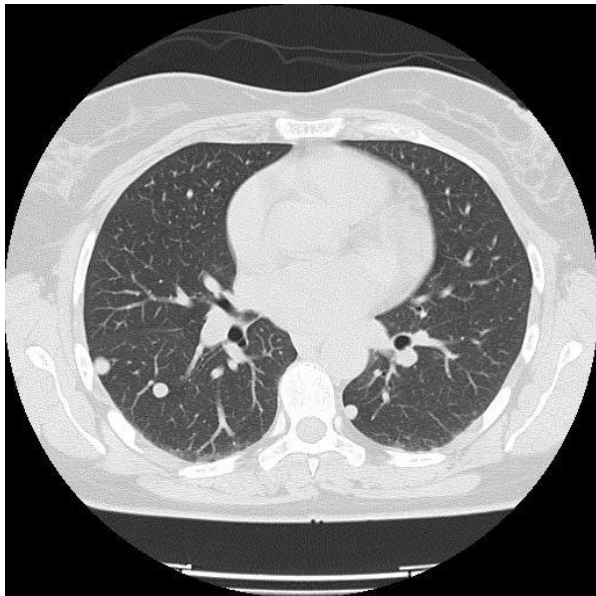
* ??????????
** ??????????
*** ??????????

tubar por minilaparotomia aos 34 anos. Antecedentes pessoais e antecedentes familiares irrelevantes.

Numa radiografia torácica de rotina, observaram-se duas imagens nodulares na base do campo pulmonar direito e outra a nível subclavicular esquerdo. Para esclarecimento adequado foi submetida a TC torácica de alta resolução que revelou múltiplos nódulos pulmonares dispersos, o maior com 19x12mm, tendo sido suspeitada metastização por disseminação hematogénica.



a)



b)

Figura 1: Nódulos pulmonares na TC.
a) TC janela de mediastino; b) TC janela de parênquima..

(Figura 1)

Foi referenciada para um Hospital Central, sendo submetida a minitoracotomia pósterolateral direita, com ressecção atípica do lobo inferior. O estudo anátomo-patológico do fragmento pulmonar revelou 2 nódulos, bem delimitados, com 14 mm de maiores dimensões, ambos com áreas sólidas esbranquiçadas de consistência elástica, um deles com área central quística contendo muco. Histologicamente os nódulos eram constituídos por células epitelióides agrupadas e separadas entre si por faixas de fibrose com colagenização, sendo o parênquima pulmonar envolvente normal. O estudo imunohistoquímico revelou marcação para a alfa-actina e desmina e, expressão de receptores de estrogéneos e progesterona, concluindo-se que as lesões eram compatíveis com LBM.

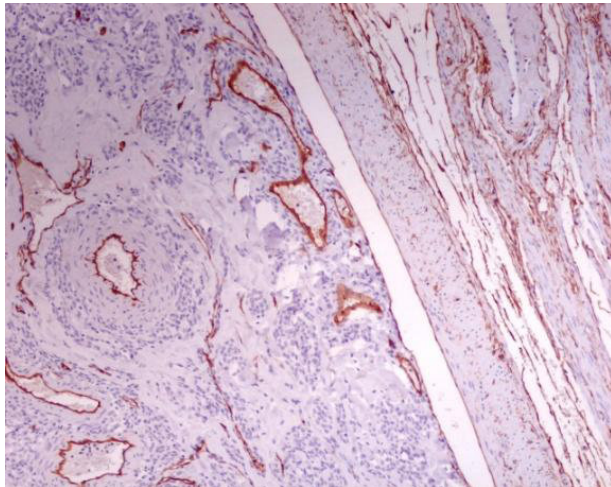
Perante este diagnóstico foi referenciada à consulta de Ginecologia. Da avaliação ginecológica inicial, a ecografia endovaginal sugeriu a presença de 2 pólipos endometriais de 17 e 9 mm e 1 mioma subseroso na face anterior com 20x14 mm. Foi submetida a histeroscopia com polipectomia, tendo o pólipo revelado hiperplasia glandular simples, sem atipia. Por LBM decidiu-se histerectomia total com anexectomia bilateral, realizada totalmente por laparoscopia, sem incidentes.



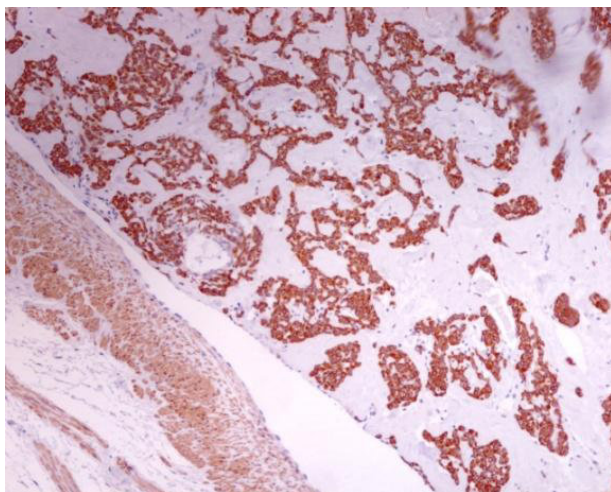
Figura 2: Peça cirúrgica de histerectomia total com anexectomia bilateral, por laparoscopia.

(Figura 2)

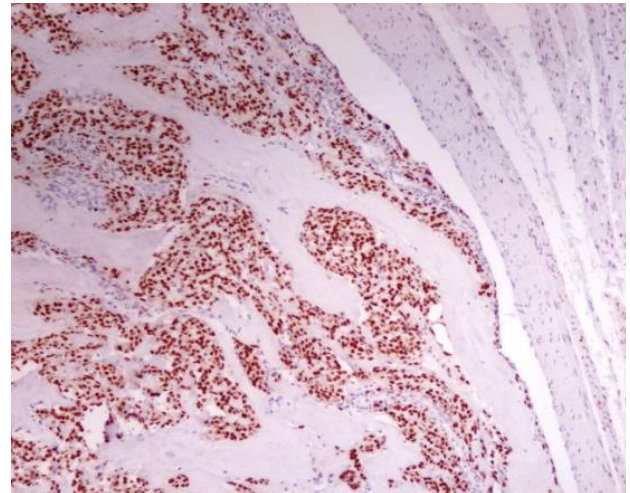
O estudo anátomo-patológico da peça operatória revelou útero com um leiomioma subseroso de 15 mm e microscopicamente um nódulo leiomiomatoso de pequenas células epitelióides, com abundante matriz colagenosa e imagens de invasão vascular à periferia, sem necrose ou atipia e, índice mitótico muito baixo (<1/50 campos GA). Imunohistoquimicamente demonstrou positividade para receptores de estrogénio e progesterona, actina de músculo liso, desmina e, negatividade para CD34. Estes achados, em associação com a história clínica da doente, confirmaram o diagnóstico de LBM.



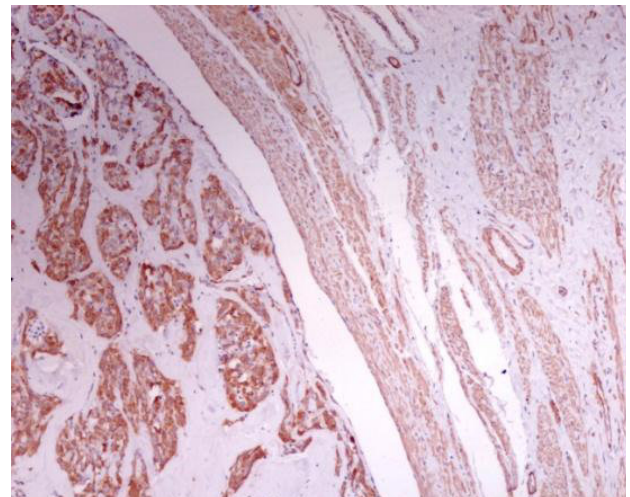
a)



b)



c)



d)

Figura 3: Imagens do estudo imunohistoquímico da peça de histerectomia. a) CD34 (marcador vascular - marca os vasos da lesão, na ausência de imunoreactividade das células); b) Desmina (imunoreactividade difusa das células para a desmina); c) SMA (imunoreactividade difusa das células para a actina de músculo liso); d) RP (imunoreactividade difusa das células para os receptores hormonais de progesterona).

(Figura 3)

Seis semanas após a cirurgia foi avaliada em consulta de *follow up*, assintomática e exame clínico normal.

DISCUSSÃO

Os LBM são entidades anátomo-clínicas raras na nossa experiência e na literatura.

Os leiomiomas são tumores benignos que além do útero, surgem no tracto génito-urinário, podendo surgir em qualquer localização anatómica⁷. A sua localização extra-uterina levanta desafios, clínica e radiologicamente, em resultado da sua baixa frequência^{7,8}. Padrões de crescimento incomum podem ser vistos como LBM, leiomiomatose peritoneal disseminada ou leiomiomatose intravenosa. Na presença de uma destas entidades, um leiomioma uterino síncrono ou antecedentes de histerectomia ou miomectomia por tumor uterino primário, serão indicativos do diagnóstico. Contudo, alguns leiomiomas extra-uterinos mimetizam situações malignas resultando em erros de diagnóstico⁷.

LBM designa múltiplas lesões benignas leiomiomatosas, detectadas na pré menopausa, predominantemente no sexo feminino e na quarta década de vida, mas num terço dos casos afectando mulheres antes dos 20 anos^{1,6}. Em mais de 90% dos casos publicados há história prévia de leiomioma uterino, sendo o intervalo de diagnóstico entre leiomioma e suas metástases em média de 10 anos, variando na literatura de 3 meses a 20 anos^{2,6-8}. O pulmão é o local mais frequentemente atingido com múltiplos nódulos achados acidentalmente^{6,7}. Outros órgãos são mais raramente afectados, como coração, mama, osso, cérebro, sistema linfático ou pele^{7,9}. De acordo com alguns autores, já foram descritos casos de LBM no sexo masculino⁷.

A clínica do LBM é variável sendo a maioria assintomática e diagnosticada por acaso. Tem geralmente evolução lenta, com estabilização ou regressão após a menopausa, podendo raramente ocorrer falência respiratória e morte, em resultado da rápida progressão^{3,10}.

Os métodos de diagnóstico mais úteis na detecção de leiomiomas extra-uterinos são a ecografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM)⁷. Como referido, o diagnóstico é frequentemente desencadeado por uma radiografia torácica de rotina, mimetizando metástases pulmonares^{1,2,6}. Caracterizam-se por lesões pulmonares bem circunscritas, mais frequentemente múltiplas e bilaterais cujo tamanho varia desde milímetros a vários centímetros e tipicamente não calcificadas, nem cavitadas^{1,6}. A TC e RM são importantes na caracterização dos nódulos pulmonares, pelo seu aspecto típico, mas não específico^{7,8}. Na TC evidencia-se por lesões hipodensas, bem circunscritas, com um realce

hiperdenso e heterogéneo^{2,8}. Na RM caracteriza-se por hipossinal nas imagens em ponderação T2, semelhante ao músculo liso^{7,8}.

Os leiomiomas são tumores sólidos constituídos por células musculares lisas fusocelulares e estroma colagénico⁸. O diagnóstico de leiomioma extra-uterino baseia-se no exame anátomo-patológico, com histologia *standard*, como baixa actividade mitótica, ausência de necrose e atipia mínima e, nos marcadores imunohistoquímicos analisando a marcação típica das células musculares lisas, nomeadamente expressão de vimentina, desmina e actina de músculo liso e, a expressão positiva de receptores hormonais de estrogéneos e progesterona, como no caso descrito^{1,8,9}. Num estudo foram interpretados como tumores *borderline* e noutro foi referida maior agressividade relativamente ao tumor primário^{2,6,8,10}.

Relativamente à sua etiopatogenia várias hipóteses foram formuladas⁵. Alguns autores comparam-na com a endometriose, por atingirem mulheres em idade reprodutiva e dependerem de estimulação hormonal⁶. A hipótese mais amplamente aceite foi a de que o LBM resulta de disseminação hematogénica de um leiomioma uterino^{6,7}. Um número significativo de mulheres foram submetidas previamente a intervenções ginecológicas como miomectomia ou histerectomia, justificando a disseminação vascular das células de leiomioma, contudo não explica a detecção de LBM antes de qualquer cirurgia^{4,6,10}. Também a imunohistoquímica suporta esta hipótese⁶. Outros autores defendem tratar-se de um leiomiossarcoma de baixo grau com metastização pulmonar ou representar leiomiomatose pulmonar primária coexistindo com leiomioma uterino¹⁰.

O diagnóstico diferencial de LBM é feito com outras entidades caracterizadas também por leiomiomas de localização extra-uterina. A leiomiomatose peritoneal difusa manifesta-se por inúmeros nódulos peritoneais, mimetizando a carcinomatose peritoneal⁷. A leiomiomatose intravenosa, resultante da invasão das células do espaço vascular, é geralmente diagnosticada pelo anátomo-patologista, pós-operatoriamente. Estes tumores benignos crescem para o lúmen das veias uterinas mas, por invasão das veias pélvicas e ováricas, poderão estender-se à veia cava inferior, com metastização para o coração, em 10 a 40% dos casos^{7,11}. A linfangioleiomiomatose caracteriza-se pela proliferação de células de músculo liso para os vasos linfáticos no pulmão e gânglios linfáticos⁴.

O diagnóstico diferencial inclui também o hamartoma pulmonar, geralmente lesão única e endobrônquica, que representa 77% dos tumores benignos do pulmão e 5%

dos nódulos pulmonares solitários^{12,13}. O LBM deve ainda ser distinguido de outro tumor pulmonar raro, o leiomioma pulmonar primário, também sem atipia e com índice mitótico baixo. Trata-se de uma lesão solitária benigna, que atinge predominantemente mulheres jovens, cujo tratamento, tanto em doentes sintomáticas como assintomáticas, passa pela ressecção cirúrgica conservadora¹⁴.

A terapêutica ideal do LBM ainda não foi estabelecida, dado o limitado número de casos, mas o tratamento de primeira escolha deve ser a ressecção cirúrgica primária das massas tumorais^{6,8}. Se as lesões não forem ressecáveis, se a ressecção foi incompleta ou não é clinicamente indicada, o tratamento hormonal deve ser considerado^{2,6,8}. Atingem maioritariamente mulheres em idade reprodutiva, com níveis hormonais máximos, regredindo após gravidez ou menopausa⁶. Poderá assistir-se a estabilização, crescimento lento ou regressão das lesões após ooforectomia ou administração de hormonoterapia como análogos das gonadotrofinas, moduladores selectivos dos receptores de estrogéneos (tamoxifeno ou raloxifeno) e inibidores da aromatase, confirmando o crescimento hormonodependente, contudo nem todas as doentes responderam ao tratamento hormonal^{1,6}. Em algumas situações, a utilização de análogos GnRH permitiu o desaparecimento completo dos sintomas, com nódulos pulmonares estáveis, sendo uma alternativa à ooforectomia bilateral para controlo da doença². Em mulheres com nódulos recorrentes e/ou sem intenções reprodutoras, a histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral serão a melhor alternativa terapêutica⁹. A dificuldade do tratamento deve-se ao facto do LBM atingir predominantemente mulheres jovens, com os óbvios efeitos adversos das alterações hormonais, resultantes do tratamento médico ou castração cirúrgica ou, no caso da histerectomia, da limitação da fecundidade. A terapêutica deve ser individualizada pela idade, fertilidade, *status* hormonal e co-morbilidades⁹.

Em função da raridade desta patologia e do potencial evolutivo incerto, alguns autores sugerem que *follow up* de 5-10 anos pode ser insuficiente para detectar leiomiomas de baixo grau⁸. Nas maiores séries, a sobrevivência média foi de 43 meses após a biópsia pulmonar e não morreram devido a esta doença, mesmo sem terapêutica hormonal¹.

Agradecimentos:

Ao Laboratório de Anatomia Patológica Dr. Macedo Dias S.A. Porto, pelas imagens do estudo anátomo-patológico, gentilmente cedidas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bugalho A, Oliveira A, Semedo J, Lourenço I, Carreiro L. Argon plasma treatment in benign metastasizing leiomyoma of the lung: a case report. Rev Port Pneumol 2010; 16(6):921-3.
2. Vieira SC, França J, Fé J, Santos L, Almeida N. Benign metastasizing uterine leiomyoma: case reports. Rev Bras Ginecol Obstet 2009; 31(8):411-4.
3. Lopes ML, Carvalho L, Costa A. Benign metastasizing leiomyomas. Acta Med Port 2003; 16(6):455-8.
4. Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD, Woodard PK, Eisenberg R, Abramson N. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 2001; 176(6):1409-13.
5. Awonuga AO, Shavell VI, Imudia AN, Rotas M, Diamond MP, Puscheck EE. Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma: a review. Obstet Gynecol Surv 2010; 65:189-195.
6. Goto T, Maeshima A, Akanabe K, Hamaguchi R, Wakaki M, Oyama Y, Kato R. Benign Metastasizing Leiomyoma of the Lung. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2012; 18, No. 2, p.121-124.
7. Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, Fraser-Hill MA, Papadatos D, Kielar AZ, Doherty GP, Walsh C, McInnes M, Atri M. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. Radiographics 2008; 28(7):1931-48.
8. Roue A, Laboisse C, Winer N, Darnis E, Bouquin R, Lopes P, Philippe HJ. Extra-uterine pelvic leiomyoma: diagnosis and practical management. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007; 36(4):403-8.
9. Jiang GQ, Gao YN, Gao M, Zheng H, Yan X, Wang W, An N, Chen H, Cao G, Sun Y. Benign metastasizing leiomyoma: report of two cases and literature review. Chin Med J (Engl) 2010; 123(22):3367-71.
10. Fatima S, Ahmed Z, Azam M. Benign metastasizing leiomyoma. Indian J Pathol Microbiol 2010; 53(4):802-4.
11. Andrade LA, Torresan RZ, Sales JF Jr, Vicentini R, De Souza GA. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. A report of three cases. Pathol Oncol Res 1998; 4(1):44-7.
12. Silva VA, Kataguirri P, Trufelli DC, Matos LL, Neves-Pereira JC, Campos JR. Hamartoma pulmonar como diagnóstico diferencial de metástase de carcinoma de mama: relato de caso. J. bras. pneumol. [online] 2007, vol.33, n.6, pp. 738-742.
13. Ferreira D, Almeida J, Parente B, Moura, Sá J. Ressecção completa de hamartomas endobrônquicos por técnicas broncoscópicas, electrocirurgia por argon plasma e laser Nd-YAG. Revista Portuguesa de Pneumologia 2007; Vol XIII Nº5: 711-719.
14. Vercillo MS, Kim AW, Pitelka L, Gattuso P, Liptay MJ. Right middle lobectomy for a primary pulmonary leiomyoma: a case report. Cases J 2009; 8;2: 8673.