

SABAS CARLOS VIEIRA¹

JÚLIO CÉSAR QUEIROZ DE FRANÇA²

JOÃO ARAÚJO DOS MARTÍRIOS MOURA FE³

LINA GOMES DOS SANTOS⁴

NAYARA MARIA GOMES ALMEIDA⁵

Leiomioma uterino metastatizante benigno: relato de dois casos

Benign metastasizing uterine leiomyoma: case reports

Relato de caso

Palavras-chave

Leiomioma/diagnóstico
Leiomiomatose/diagnóstico
Neoplasias pulmonares/diagnóstico
Neoplasias pulmonares/secundário
Neoplasias retroperitoneais/secundário
Histerectomia
Neoplasias uterinas/diagnóstico
Relatos de casos

Keywords

Leiomyoma/diagnosis
Leiomyomatosis/diagnosis/
Lung neoplasms/diagnosis
Lung neoplasms/secondary
Retroperitoneal neoplasms/secondary
Hysterectomy
Uterine neoplasms/diagnosis
Case reports

Resumo

Leiomiomatose metastatizante benigna (LMB) é uma doença rara na qual o pulmão é o órgão extrauterino mais afetado. A histologia da LMB é compatível com benignidade e semelhante à encontrada nos leiomiomas miometriais. Uma história de miomatose uterina tratada cirurgicamente é relatada por quase todas as pacientes com a doença metastática. Relatamos dois casos de pacientes com leiomiomatose uterina metastatizante. No primeiro caso, uma paciente de 55 anos de idade apresentou nódulos pulmonares mais de 20 anos após ter sido submetida a uma histerectomia por leiomioma uterino. Os estudos histológico e imunoistoquímico do nódulo pulmonar revelaram tratar-se de implante de leiomioma benigno. A segunda paciente, de 65 anos de idade, apresentou nódulos pulmonares e retroperitoneais 20 anos após ter sido submetida a uma histerectomia em razão de um leiomioma uterino.

Abstract

Benign metastasizing leiomyomatosis (BML) is a rare disease in which the lung is the most affected extra-uterine organ. The BML histology is compatible with benignity and similar to that found in the myometrial leiomyoma. A history of surgically treated uterine myomatosis is reported by most of the patients with metastatic disease. We report the cases of two patients with uterine metastasizing leiomyomatosis. In the first case, a 55-year-old patient presented lung nodes over 20 years after being submitted to hysterectomy due to uterine leiomyoma. The histological and immunohistochemical studies from the lung node revealed that it was an implant of benign leiomyoma. The second patient, a 65-years-old woman, presented lung and retroperitoneal nodes 20 years after being submitted to a hysterectomy due to uterine leiomyoma.

Correspondência:

Sabas Carlos Vieira
Avenida Frei Serafim, 2.280 – Centro
CEP 64001-020 – Teresina (PI), Brasil
Fone: (86) 3215-5850
E-mail: sabas.vieira@vol.com.br

Recebido

10/3/09

Aceito com modificações

6/8/09

Departamento de Clínica Geral da Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina (PI), Brasil.

¹ Professor adjunto da Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina (PI), Brasil.

² Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina (PI), Brasil.

³ Médico cirurgião torácico do Hospital São Marcos – HSM – Teresina (PI), Brasil.

⁴ Professora-assistente de Anatomia Patológica da Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina (PI), Brasil.

⁵ Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina (PI), Brasil.

Introdução

A leiomiomatose metastatizante benigna (LMB) é uma doença rara, caracterizada por lesões leiomiomatosas extrauterinas sem sinais histológicos ou citológicos de malignidade¹. Até setembro de 2008, foram publicados na literatura apenas 132 casos. A etiopatogenia ainda não está bem definida. Acredita-se que seja uma condição secundária a leiomiomas uterinos que colonizam o pulmão, leiomiossarcoma metastático uterino de baixo grau e leiomiomatose pulmonar primária^{2,3}.

A maioria dos casos relatados apresenta nódulos pulmonares assintomáticos e história prévia de histerectomia para tratamento de leiomiomas uterinos. Mais raramente, as metástases possuem localização retroperitoneal e pélvica.

As lesões pulmonares pequenas e periféricas não determinam nenhuma sintomatologia, enquanto tumores grandes ou centrais podem determinar dispneia, dor torácica, tosse seca, bronquiectasias ou pneumonite obstrutiva. Geralmente, a doença apresenta bom prognóstico^{4,5}.

Apresentamos aqui dois casos de LMB com disseminação para pulmões, retroperitônio e pelve, em mulheres que foram submetidas à histerectomia prévia.

Relato dos casos

Caso 1

Mulher de 55 anos de idade procurou nossa instituição por apresentar, à radiografia e tomografia de tórax, múltiplos nódulos pulmonares bilaterais e uma massa em ápice do pulmão direito, diagnosticados no pré-operatório de uma tireoidectomia (Figura 1A). Sua história revelava, ainda, uma histerectomia total abdominal havia 22 anos para tratamento de leiomiomas uterinos.

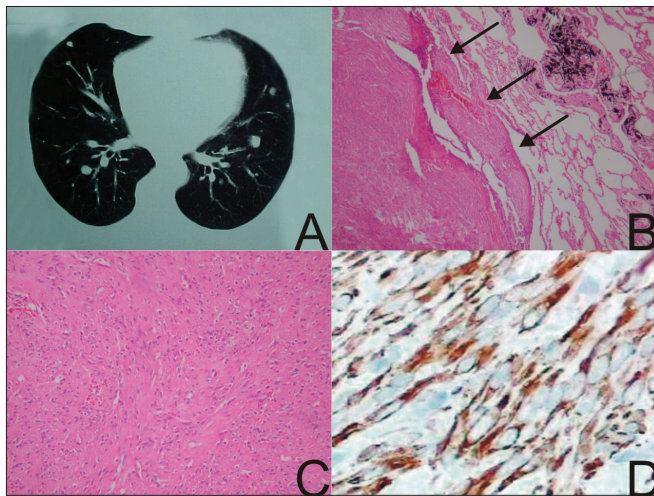


Figura 1 - (A) Tomografia computadorizada de tórax mostrando vários nódulos pulmonares bilaterais. (B) HE 100x mostrando nódulo leiomiomatoso no parênquima pulmonar. (C) Detalhe do nódulo mostrando feixes curtos de células fusiformes sem atípicas. (D) Imunoistoquímica mostrando forte positividade para desmina.

Em janeiro de 2007, foi submetida a uma tireoidectomia total para tratamento de bócio multinodular com suspeita de malignidade pela citologia realizada através de punção aspirativa por agulha fina. Foi realizada a biópsia dos nódulos pulmonares por toracotomia após a tireoidectomia, cujo resultado não foi conclusivo. Então, em fevereiro do mesmo ano, foi realizada uma toracotomia esquerda com a ressecção de vários nódulos pulmonares.

A análise histopatológica revelou parênquima pulmonar com múltiplos nódulos constituídos por proliferação de células fusiformes sem atípicas, dispostas em feixes curtos e entrelaçados, sem figuras de mitose e/ou necrose (Figura 1B e C). O estudo imunoistoquímico demonstrou positividade para receptor de estrogênio (RE) e progesterona (RP), actina de músculo liso e desmina e negatividade para antígeno CD34, proteína S-100 e CD99 (Figura 1D). Tais achados, em associação à história clínica da paciente, confirmam o diagnóstico de leiomiomatose metastatizante benigna.

Após a realização de uma tomografia computadorizada (TC) de tórax em abril de 2007, que revelou massa pulmonar em lobo superior direito, optou-se por nova cirurgia. O exame da lesão ressecada revelou tratar-se de LMB. Dois meses depois, nódulos difusos pulmonares foram novamente identificados bilateralmente na TC de tórax. Foi realizada toracotomia bilateral com ressecção de múltiplos nódulos bilateralmente e o exame histológico revelou, novamente, LMB. A paciente foi submetida ainda a duas novas cirurgias para retirada de nódulos pulmonares em janeiro e março de 2008 e, atualmente, está em uso de Tamoxifeno.

Caso 2

Mulher de 65 anos procurou o serviço em fevereiro de 2008, queixando-se de dor pélvica intermitente havia cinco meses. Apresentava tomografia computadorizada de pelve e abdome que demonstrava presença de várias lesões nodulares retroperitoneais calcificadas, paraórticas e pélvicas, a maior com diâmetro de 12 cm. A TC de tórax também demonstrava nódulos em hemitórax direito. A paciente relatava seis intervenções cirúrgicas para realização de miomectomia e, em 1980, foi submetida à histerectomia. Para retirada dos nódulos pulmonares, foi realizada uma toracotomia direita. Os estudos histopatológico e imunoistoquímico revelaram tratar-se de neoplasia de músculo liso benigna, revelando positividade para actina de músculo liso e desmina e negatividade para CD34 e proteína S-100, confirmando o diagnóstico de leiomiomatose metastatizante. A paciente não apresentava nenhuma sintomatologia das lesões retroperitoneais, e foi feita a opção por apenas seguimento clínico. A paciente encontra-se assintomática há 16 meses.

Discussão

A leiomiomatose metastatizante benigna (LMB) é uma doença rara, caracterizada por múltiplas lesões, geralmente nos pulmões, em pacientes com história prévia de tratamento cirúrgico para leiomioma uterino². Esses são os tumores benignos mais comuns do miométrio, descritos em cerca de 90% dos casos de LMB⁶.

Sua patogênese é muito controversa e, ainda que várias teorias tenham sido propostas, a disseminação vascular é a mais bem aceita^{5,7}. Um processo semelhante é o de colonização de vilosidades coriônicas e endométrio em órgãos distantes. Apesar da crença comum de que aos tumores benignos normalmente falta potencial metastático, foram publicados vários casos em que é descrita uma entidade contraditória benigna com disseminação metastática (fibroleiomioma)⁸.

Nas radiografias de tórax, a lesão é indistinguível de uma metástase. Assim, a confirmação deve ser feita por meio do estudo histopatológico realizado em amostras de biópsia por agulha².

Foram relatados, na literatura médica, 132 casos desta doença até o momento⁹. Não estão claros os fatores de risco específicos para esta doença. A média de idade das pacientes com LMB é 48 anos, com variação de 23 a 80 anos¹⁰. A regressão das lesões metastáticas tem sido demonstrada em situações nas quais os níveis de estrogênio reduzem significativamente, tais como o término da gravidez e após a menopausa^{7,11-14}. O local mais acometido pelas metástases é o pulmão. Entretanto, outros órgãos, como músculo bíceps braquial, retroperitônio, cérebro, coração e coluna vertebral têm sido relatados¹⁵⁻¹⁸.

Uma história de miomas uterinos foi encontrada em mais de 90% dos casos publicados⁶. Este achado suporta a hipótese de origem miometrial, pois a maioria das pacientes havia sido submetida à histerectomia prévia. O tempo entre a histerectomia e o diagnóstico da LMB variou de 0 a 24 anos nesta série de casos¹⁹. Geralmente, as pacientes são assintomáticas e as lesões são acidentalmente descobertas, embora sintomas como tosse, dor torácica e dispnéia possam se apresentar. A radiografia é bem característica, normalmente com lesões nodulares não calcificadas e que não são realçadas após a administração intravenosa de contraste⁷.

A LMB possui muitos aspectos morfológicos, imunoistoquímicos e moleculares característicos de um tumor benigno apesar do seu potencial de disseminação metastática, que pode determinar uma redução da sobrevida. Portanto, acredita-se que a LMB deva ser considerada como uma neoplasia *borderline*, com baixo potencial de malignidade³. Uma vez que, em muitos casos de LMB, há expressão de receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), o tratamento pode ser feito

com terapêutica anti-hormonal e/ou ressecção cirúrgica²⁰. Atualmente, é feita a opção pela utilização do tamoxifeno ou raloxifeno, ambos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), que podem ser eficazes nos casos em que a ressecção foi incompleta ou não é clinicamente indicada¹. Futuros estudos moleculares poderão conduzir à descoberta de marcadores de células musculares lisas em tumores uterinos com potencial para desenvolver metástases³.

Os inibidores da aromatase (IA) podem ser utilizados em pacientes com LMB que apresentem receptores de estrogênio e progesterona positivo. Existem casos publicados com estabilização da doença pulmonar e desaparecimento completo dos sintomas com uso de anastrozol²¹. Foi observado que a utilização de IA com o raloxifeno causou notável resposta clínica com significativa redução radiológica do tumor. Essa abordagem farmacológica permite adiar a ooforectomia em estado agudo da doença⁹. Os estudos pré-clínicos têm demonstrado que o raloxifeno inibe a proliferação de linhagens celulares derivadas de leiomioma *in vitro* e reduz a incidência de leiomiomas²².

A utilização de análogos do GnRH no tratamento da LMB pode determinar o desaparecimento completo dos sintomas, embora os nódulos pulmonares permaneçam estáveis. Assim, essa é uma opção terapêutica à ooforectomia bilateral para controle da doença^{23,24}.

Os atuais critérios utilizados para distinguir lesões benignas de malignas são: a presença de necrose, o índice mitótico, atipia nuclear e a celularidade²⁵. Os achados histológicos e imunoistoquímicos de ambas as pacientes foram característicos desta entidade.

Nossas pacientes, assim como a maioria dos casos relatados na literatura, apresentaram nódulos pulmonares mais de 20 anos após histerectomia para tratamento de miomas uterinos. A segunda paciente também apresentava lesões no retroperitônio, uma localização ainda mais rara²⁶. Ambas apresentavam-se assintomáticas ou minimamente sintomáticas, com descoberta das lesões de forma incidental. Após diversas toracotomias, entretanto, as pacientes continuavam a apresentar recidiva da doença, provavelmente devido ao pequeno potencial maligno já descrito. Em vista do insucesso da terapêutica cirúrgica e em face das novas descobertas em relação à presença de RE e RP nos tumores, optou-se pela terapia anti-hormonal no Caso 1 e acompanhamento clínico no Caso 2, indicando-se a intervenção cirúrgica apenas na presença de sintomatologia, eliminando-se, assim, cirurgias desnecessárias que aumentam a morbidade e mortalidade das pacientes^{9,27}. Observou-se no Caso 1, após dois meses do início do uso de tamoxifeno, redução do volume pulmonar à direita e ausência de consolidações parenquimatosas.

Referências

- Torres Gómez FJ, Arroyo Tristán A, Torres Olivera FJ. Benign metastasizing leiomyoma of lung. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(1):52-3.
- Esteban JM, Allen WM, Schaerf RH. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: histologic and immunohistochemical characterization of primary and metastatic lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(10):960-2.
- Patton KT, Cheng L, Papavero V, Blum MG, Yeldandi AV, Adley BP, et al. Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Mod Pathol*. 2006;19(1):130-40.
- Koh DM, Burn PR, King DM. Benign metastasizing leiomyoma with intracaval leiomyomatosis. *Br J Radiol*. 2000;73(868):435-7.
- Nam MS, Jeon MJ, Kim YT, Kim JW, Park KH, Hong YS. Pelvic leiomyomatosis with intracaval and intracardiac extension: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2003;89(1):175-80.
- Tench WD, Dail D, Gmelich JT, Matani M. Benign metastasizing leiomyomas: a review of 21 cases. *Lab Invest*. 1978;38(3):367-8.
- 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.
- Jautzke G, Müller-Ruchholtz E, Thalmann U. Immunohistological detection of estrogen and progesterone receptors in multiple and well differentiated leiomyomatous lung tumors in women with uterine leiomyomas (so-called benign metastasizing leiomyomas). A report on 5 cases. *Pathol Res Pract*. 1996;192(3):215-23.
- Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3183-8.
- Kitzis M, Deneville M, Levardon M, Morcelet M, Andreassian B. Léiomyomatose intra cave. Traitement chirurgical. *J Mal Vasc*. 1990;15(2):139-43.
- Cramer SF, Meyer JS, Kraner JF, Camel M, Mazu MT, Tenenbaum MS. Metastasizing leiomyoma of the uterus. S-phase fraction, estrogen receptor, and ultrastructure. *Cancer*. 1980;45(5):932-7.
- Boyce CR, Buddhdev HN. Pregnancy complicated by metastasizing leiomyoma of the uterus. *Obstet Gynecol*. 1973;42(2):252-8.
- Horstmann JP, Pietra GG, Harman JA, Cole NG, Grinspan S. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer*. 1977;39(1):314-21.
- Esteban JM, Allen WM, Schaerf RH. Benign metastasizing leiomyoma of the uterus: histologic and immunohistochemical characterization of primary and metastatic lesions. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123(10):960-2.
- Tori M, Akamatsu H, Mizutani S, Yoshidome K, Oyama T, Ueshima S, et al. Multiple benign metastasizing leiomyomas in the pelvic lymph nodes and biceps muscle: report of a case. *Surg Today*. 2008;38(5):432-5.
- Kim SH, Youm JY, Song SH, Kim Y, Song KS. Primary intracranial leiomyoma. Case illustration. *J Neurosurg*. 1999;90(1):171.
- Takemura G, Takatsu Y, Kaitani K, Ono M, Ando F, Tanada S, et al. Metastasizing uterine leiomyoma. A case with cardiac and pulmonary metastasis. *Pathol Res Pract*. 1996;192(6):622-9.
- Alessi G, Lemmerling M, Vereecken L, De Waele L. Benign metastasizing leiomyoma to skull base and spine: a report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105(3):170-4.
- Mulvany NJ, Slavin JL, Ostör AG, Fortune DW. Intravenous leiomyomatosis of the uterus: a clinicopathologic study of 22 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1994;13(1):1-9.
- Pawlik C, Wildberger JE, Tietze L, Matern S, Busch N. Benign metastasizing leiomyoma of the lung: a rare differential diagnosis of pulmonary space-occupying lesions. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126(19):551-5.
- Nasu K, Tsuno A, Takai N, Narahara H. A case of benign metastasizing leiomyoma treated by surgical castration followed by an aromatase inhibitor, anastrozole. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(2):255-7.
- Walker CL, Burroughs KD, Davis B, Sowell K, Everitt JJ, Fuchs-Young R. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma. *J Soc Gynecol Investig*. 2000;7(4):249-56.
- Maheux R, Samson Y, Farid NR, Parent JG, Jean C. Utilization of luteinizing hormone-releasing hormone agonist in pulmonary leiomyomatosis. *Fertil Steril*. 1987;48(2):315-7.
- Bodner-Adler B, Bartl M, Wagner G. Intravenous leiomyomatosis of the uterus with pulmonary metastases or a case with benign metastasizing leiomyoma? *Anticancer Res*. 2009;29(2):495-6.
- Rosai J, Ackerman LV. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004.
- Ocal P, Cepni I, Cansever I, Erkan S. Retroperitoneal leiomyoma metastases: a rare entity in the differential diagnosis of adnexal masses. *Internet J Gynecol Obstet*. [serial on the Internet]. 2005;4(2) [cited 2009 Feb 18]. Available from: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_gynecology_and_obstetrics/volume_4_number_2_18/article/retroperitoneal_leiomyoma_metastases_a_rare_entity_in_the_differential_diagnosis_of_adnexal_masses.html.
- Hague WM, Abdulwahid NA, Jacobs HS, Graft I. Use of LHRH analogue to obtain reversible castration in a patient with benign metastasizing leiomyoma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93(5):455-60.