

# Leiomioma Benigno Metastático: relato de caso e revisão da literatura

## *Benign Metastatic Leiomyoma: case report and literature review*

Massing DK<sup>1</sup>, Guimarães JLM<sup>2</sup>.

Serviço de Oncologia e Hematologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul

### Resumo

Os autores relatam um caso clínico de leiomioma benigno metastático e fazem uma revisão bibliográfica, envolvendo esta rara entidade clínica, com cerca de apenas 105 casos descritos na literatura médica<sup>1</sup>, que acomete mulheres nos últimos anos de sua vida reprodutiva com histórico prévio de miomatose uterina, e caracteriza-se por lesões pulmonares de evolução indolente, muitas vezes descobertas de forma incidental. Serão abordados a história natural e o comportamento biológico desta patologia, assim como os métodos diagnósticos e as opções terapêuticas atuais.

### Unitermos

Leiomioma benigno metastático, leiomiossarcoma, leiomioma

### Abstract

The authors present a a clinical case of benign metastatic leiomyoma and review the literature about rare clinical entity, with approximately only 105 cases documented up to now. This disease affects women in their late reproductive years with a previous history of uterine leiomyomatosis, and is characterized by indolent growing pulmonary nodules, diagnosed mostly as an incidental finding. The natural history, clinical behavior as well as diagnostic and treatment options will be addressed.

### Key Words

Benign Metastatic Leiomyoma, Leiomyosarcoma, Leiomyoma.

## INTRODUÇÃO

O leiomioma benigno metastático é uma condição clínica rara que afeta mulheres com história de leiomiomatose uterina e caracteriza-se por múltiplas lesões pulmonares histologicamente benignas formadas por músculo liso.

Esta entidade foi primeiramente descrita por Steiner, em 1939<sup>2</sup>, com o relato de uma mulher de 36 anos de idade que apresentava leiomiomas uterinos e veio a falecer por *cor pulmonale* após envolvimento metastático maciço pulmonar. Este tumor apresenta um curso clínico indolente, e características histopatológicas distintas, que o distinguem de patologias de maior malignidade<sup>1</sup>, além de acometer apenas pacientes do sexo feminino no final de sua vida reprodutiva<sup>3</sup>. Existem relatos que levam a crer que estes tumores são virtualmente positivos para receptores de estrogênio e progesterona, sendo a hormo-

nioterapia uma alternativa viável para o tratamento dos casos com maior morbidade.

## HISTÓRIA NATURAL

Na literatura internacional encontram-se apenas relatos de casos e séries de casos sobre o leiomioma benigno metastático, a maior série sendo relatada por Jautzke<sup>4</sup>. Apesar de o leiomioma uterino ser o tumor ginecológico mais frequente em mulheres, com uma incidência de 50% após os 30 anos de idade, a grande maioria destes tumores é benigna e possui apenas morbidade local. Muito raramente ocorrem padrões de crescimento anormais, como leiomiomatose intravascular, leiomiomatose peritoneal disseminada e o leiomioma benigno metastático<sup>5</sup>.

Clinicamente, o leiomioma benigno metastático é, em sua grande maioria, um achado radiológico incidental pulmonar em uma mulher nos últimos anos de sua vida reprodutiva. Existem casos em que a clínica inicial foi de dispnéia, devido à extensão das lesões pulmonares, ou de lesões metastáticas para outros sítios além do

<sup>1</sup>Daniel Kolberg Massing - Residente de Oncologia Clínica do Hospital Nossa Senhora Da Conceição

<sup>2</sup>José Luiz Miranda Guimarães - Preceptor Chefe de Oncologia Clínica do Serviço de Oncologia e Hematologia do Hospital Nossa Senhora Da Conceição

pulmão, causando sintomas compressivos, mas essas apresentações são excessões. Patton compilou os casos mais recentes da literatura, num total de 28 e encontrou uma média de 43 anos de idade para estas pacientes<sup>3</sup>. O leiomioma benigno metastático também se caracteriza por ser extremamente indolente, o que o distingue dos leiomiossarcomas. Em quase todos os relatos, há história de procedimento cirúrgico ginecológico prévio. A média de tempo para o aparecimento das lesões pulmonares é de 11 anos, tendo sido computada por Patton, mas já foram descritos casos entre 3 meses e 20 anos após a histerectomia. As lesões são quase sempre assintomáticas, e são raros os casos em que há derrame pleural ou pericárdico. A correlação entre o volume de doença pulmonar e a sintomatologia é pobre, e essas pacientes geralmente vêm a falecer de outras causas<sup>6</sup>.

### COMPORTEAMENTO BIOLÓGICO

O principal sítio afetado é, geralmente, o pulmão, embora apresentações extra-pulmonares estejam descritas como, por exemplo, implantes justamedulares causando sintomas compressivos medulares<sup>6,1</sup>. Também foi relatado o acometimento em linfonodos<sup>7,8</sup>, de partes moles<sup>9,10</sup> e ossos<sup>11</sup>. O omento e o mesentério, também, podem ser atingidos por leiomiomatose, embora nestes casos acredite-se que a patogenia seja distinta, originando-se de metaplasia local<sup>12</sup>.

À macroscopia as lesões metastáticas de leiomioma são, geralmente, ovaladas, sem espículas ou invasão do tecido adjacente, bem delimitadas e não apresentam cápsula. Lesões menores podem ser menos delimitadas e permeadas por parênquima pulmonar<sup>6</sup>. A histologia mostra células alongadas, de morfologia uniforme, arranjadas em fascículos, junto com matriz colágena e epitélio pulmonar eventual, contendo núcleos ovalados de características benignas. Há ausência de necrose e displasia. As células ostentam baixo índice mitótico<sup>3</sup>.

Existe ainda muita controvérsia sobre a classificação e a etiogenia desses tumores, mas 3 características patológicas importantes, inegavelmente, os separam de outros tumores malignos: baixo índice mitótico, ausência de atipia nuclear e ausência de necrose de coagulação<sup>13</sup>.

Foram propostas 3 explicações para a gênese desta moléstia, das quais a disseminação vascular após procedimento cirúrgico é a mais aceita. De fato, a maioria dos casos relatados foram submetidos à miomectomia, histerectomia ou curetagem prévias.

Todavia, existem relatos em que o tumor primário foi descoberto junto, ou até mesmo após a confirmação da existência das metástases pulmonares<sup>14</sup>. Isto levou ao surgimento da hipótese da origem multifocal, já que o

músculo liso pode desenvolver-se mutação de novo a partir do endotélio em praticamente qualquer tecido. Esta hipótese não explica, porém, a presença de receptores hormonais em quase todas as lesões metastáticas biopsiadas, já que leiomiomas extra-uterinos raramente possuem estes receptores<sup>15</sup>. Tal hipótese também é falha ao explicar porque somente mulheres desenvolvem leiomioma benigno metastático.

Alguns autores sugerem que o leiomioma benigno metastático seja na verdade um leiomiossarcoma de baixo grau, em que houve erro de amostragem durante a análise histológica<sup>10</sup>. Esta explicação, contudo, não é compatível com o curso indolente da doença.

Mais recentemente, foi conduzida uma análise criteriosa de 3 casos de leiomioma benigno metastático, com amostras do tumor primário e das metástases. Além das técnicas histológicas convencionais, foi feita imunohistoquímica para receptores de estrogênio e progesterona, análise de Ki-67 (marcador de proliferação celular), pesquisa do comprimento do telômero por hibridização fluorescente *in situ* (FISH) e análise da inativação do cromossomo X<sup>3</sup>. Os autores encontraram tumores bem delimitados, com baixo índice mitótico (<1/50/campo de grande aumento), e com ausência de necrose. Os tumores pulmonares eram histologicamente idênticos às lesões primárias, e não foi encontrada atipia celular. Todos os 3 tumores foram positivos para receptores de estrogênio e progesterona em 100% das células, corroborando a origem ginecológica destas lesões. A expressão de Ki-67 foi muito baixa, suportando o comportamento benigno apresentado. A análise de inativação do cromossomo X foi possível em 2 dos 3 casos, e confirmou a origem clonal destes tumores. A análise do comprimento do telômero mostrou que estes tumores não possuíam encurtamento dos mesmos, o que é comum em outras neoplasias metastáticas. Os autores concluíram que o leiomioma benigno metastático é o resultado de uma disseminação clonal hematogênica de um leiomioma uterino com características celulares benignas.

### RELATO DE CASO

Em nosso serviço, acompanhamos um caso com características clínicas sugestivas de leiomioma benigno metastático. Tratava-se de uma paciente de 43 anos, que estava em acompanhamento com a equipe de Medicina Interna de nossa instituição por tabagismo, asma, transtorno depressivo e fibromialgia. Também consultava com a equipe de Cirurgia Geral, onde fazia controle de um hemangioma hepático. Costumava realizar exames radiográficos de rotina devido às suas comorbidades clínicas. Em seu histórico médico constava apenas uma histerectomia, realizada 6 anos antes, por um leiomioma mural de 7cm de diâmetro. Um Rx de tórax de rotina

constatou o surgimento de nódulos pulmonares bilaterais, sem que houvesse uma mudança na sintomatologia da paciente. Tomografia de tórax confirmou a presença de pelo menos 8 nódulos pulmonares bilaterais, o maior dos quais media 0,8cm de diâmetro em seu maior eixo e localizava-se na pirâmide basal esquerda. A paciente foi encaminhada então para a cirurgia torácica, mas não compareceu mais às consultas. Após um ano, a paciente retornou devido à piora clínica de seu quadro asmático e a investigação foi retomada. Nova tomografia de tórax revelou a progressão das lesões. O nódulo anteriormente descrito agora alcançava 1,8cm de diâmetro. Em todo esse tempo não houve queixa de dor ou sintomas pulmonares, exceto os da asma. Os nódulos pulmonares, apesar de seu crescimento, constituíam achado incidental. No caso que acompanhamos em nosso serviço, foi realizada biópsia pulmonar em cunha com a exérese de duas lesões à esquerda. O laudo anatomopatológico revelou tratar-se de um processo proliferativo benigno, composto por células fusiformes sem atipia celular, dispostas em feixes, com baixo índice mitótico e sem evidências de necrose, cujo aspecto era compatível com leiomioma. Este laudo era similar ao do leiomioma uterino, extraído 7 anos antes. A amostra pulmonar foi submetida à análise imunohistoquímica para confirmação diagnóstica. As células mostraram positividade para desmina (marcador de músculo liso), e foram negativas para S-100 (marcador de tecido nervoso), suportando assim a hipótese de leiomiomatose benigna metastática. Os achados de imagem, que obtivemos com o caso que acompanhamos, combinam com os descritos na literatura e estão exemplificados abaixo (figura 1, figura 2). Tendo em vista os relatos da literatura sobre a resposta destas pacientes à terapia hormonal, optamos por ooforectomia para o caso acompanhado pelo nosso serviço. A paciente permanece em acompanhamento e encontra-se assintomática do ponto de vista das lesões pulmonares. Uma nova tomografia foi programada para avaliação de resposta.

## DISCUSSÃO

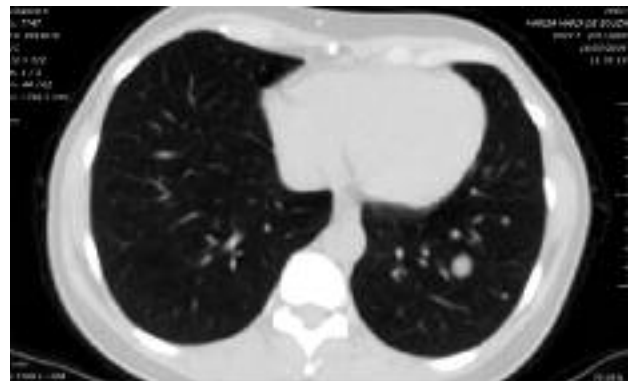
Por tratar-se de uma patologia, que raramente é sintomática, o diagnóstico da leiomiomatose benigna metastática é, em sua grande maioria incidental, feito por exames de imagem solicitados para os mais diversos fins.

O padrão radiológico destas lesões foi descrito em uma série de 7 casos de mulheres assintomáticas e com biópsias pulmonares, confirmando leiomioma benigno metastático. Os achados radiográficos mais comuns consistem de nódulos pulmonares circunscritos solitários ou múltiplos, com bordos definidos, variando de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro, espalhados por entre o interstício pulmonar. Nenhuma das lesões descritas possuía calcificações, e não foram relatados casos de derrame

pleural ou de acometimento de cadeias linfonodais<sup>6</sup>.



**Figura 1.** Lesão em pirâmide basal esquerda ao diagnóstico, com 0,8cm de diâmetro. A lesão apresenta bordos bem definidos e há ausência de calcificações



**Figura 2.** A mesma lesão após 1 ano de evolução, agora com 1,8cm de diâmetro

## OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Por ter um curso clínico arrastado, muitas vezes a conduta no leiomioma metastático benigno é apenas observacional. Contudo, em alguns casos o volume de doença ou a localização do tumor demandam a tomada de medidas terapêuticas mais agressivas. Existem relatos de tratamento cirúrgico, inclusive de transplante bilateral de pulmão, com bons resultados<sup>16</sup>. Todavia, a presença de inúmeras metástases pulmonares bilaterais geralmente preclui esta abordagem.

O fato de esses tumores serem fortemente positivos para receptores de progesterona e estrógeno, quando submetidos à imunohistoquímica, suscitou o surgimento de diversas modalidades de terapia hormonal para estas pacientes. Inicialmente, obervou-se regressão espontânea da doença com a gravidez<sup>7</sup> e a menopausa<sup>17, 18</sup>.

A ooforectomia bilateral foi o primeiro procedimento desta linha a ser adotado, sendo um método efetivo para o controle do crescimento tumoral<sup>14, 19</sup>.

A utilização do leuprolide, um agonista GnRH, foi tentada, mas os resultados obtidos foram desanimadores em uma série de casos<sup>1</sup>. Outros autores obtiveram respostas melhores<sup>11, 20</sup>. Uma explicação para o fracasso

dessa abordagem terapêutica é a síntese periférica de estrógeno pela aromatase-P450A, enzima responsável pela conversão periférica final deste hormônio, que se encontra hiperexpressa em leiomiomas uterinos<sup>21</sup>.

A utilização de progestágenos também está relatada com boas respostas<sup>4,7</sup>. Sua ação dá-se através da inibição do eixo hipófise-hipotálamo-gônadas, reduzindo a produção ovariana de estrógeno. Também foi mostrado que os progestágenos reduzem a atividade da aromatase em até 30%<sup>22</sup>. Contudo, nem todos os casos respondem à terapia com progestágeno, e culturas in-vitro de células de leiomioma podem apresentar crescimento celular, quando tratadas com progesterona<sup>23</sup>.

Tamoxifeno, um modulador seletivo dos receptores de estrógeno, apresenta ação agonista nos tecidos uterinos. A sua utilização em pacientes com leiomioma benigno metastático causou piora do quadro clínico em, pelo menos, uma paciente<sup>1</sup>. Ao contrário, o raloxifeno, outro modulador seletivo dos receptores de estrógeno, possui ação antagonista nestes tecidos. Estudos clínicos mostram a redução de leiomiomas em pacientes pós-menopáusicas tratadas com raloxifeno<sup>24</sup>. Ademais, um estudo randomizado mostrou que a adição de raloxifeno com agonistas LHRH, nas mulheres em tratamento para miomatose uterina, potencializa a redução de tamanho das lesões<sup>25</sup>. Sua utilização resultou em melhora clínica importante em dois casos de leiomiomatose benigna metastático<sup>1</sup>.

Por último, a utilização de inibidores da aromatase-P450A tem a vantagem de neutralizar a produção de estrógeno tanto nas gônadas como nos tecidos periféricos. Foi mostrado que a aromatase está superexpressa em leiomiomas uterinos e esta alteração pode ser responsável pelo crescimento mais rápido destas lesões em relação ao restante do miométrio<sup>26</sup>. Seu uso parece ser bastante promissor e dois casos relatados foram tratados com sucesso, com anastrozol<sup>1</sup>.

## CONCLUSÃO

A leiomiomatose benigna metastática é uma patologia rara em mulheres com idade próxima ao climatério, submetidas a procedimento cirúrgico prévio para a extração de miomas. De evolução indolente, ela raramente oferece riscos às pacientes. O diagnóstico é simples, feito através de Rx ou tomografia de tórax, e deve ser cogitado em qualquer mulher que se apresente com nódulos pulmonares assintomáticos e possua história de miomatose prévia. O tratamento inclui técnicas cirúrgicas como ooforectomia e tratamento hormonal. Embora existam diversos relatos e séries de casos, não há estudo randomizado que evidencie a melhor opção terapêutica.

**Conflito de interesses:** Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

- Rivera JA, Christopoulos S, Small D, *et al.* Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3183–3188.
- Steiner P. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus—a report of a case and review of the literature. *Am J Pathol* 1939; 15:89–109.
- Patton KT, Cheng L, *et al.* Benign metastasizing leiomyoma: clonality, telomere length and clinicopathologic analysis. *Modern Pathology* 2006;19:130–140
- Jautzke G, Muller-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;192:215–223
- Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, *et al.* Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect Suppl* 2000;5:779–784
- Abramson S, Gilkeson RC, Goldstein JD, *et al.* Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2001;176:1409–1413.
- Cramer SF, Meyer JS, Kraner JF, *et al.* Metastasizing leiomyoma of the uterus. S-phase fraction, estrogen receptor and ultrastructure. *Cancer* 1980;45:932–937
- Abell MR, Littler ER. Benign metastasizing uterine leiomyoma. Multiple lymph nodal metastases. *Cancer* 1975;36:2206–2213
- Horiuchi K, Yabe H, Mukai M, *et al.* Multiple smooth muscle tumors arising in deep tissue of lower limbs with uterine leiomyomas. *Am J Surg Pathol* 1998;22:897–901
- Cho KR, Woodruff JD, Epstein JI. Leiomyoma of the uterus with multiple extrauterine smooth muscle tumors: a case report suggesting multifocal origin. *Human Pathol* 1989; 20:80–83
- Nakanishi S, Nakano K, Hiramoto T, *et al.* So-called benign metastasizing leiomyoma of the lung presenting with bone metastases. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37:146–150
- Kaplan C, Bernirschke K, Johnson KC. Leiomyomatosis peritonealis disseminata with endometrium. *Obstet Gynecol* 1980;55:119–122.
- Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:535–558
- Banner AS, Carrington CB, Emory WB, *et al.* Efficacy of oophorectomy in lymphangioliomyomatosis and benign metastasizing Leiomyoma. *N Engl J Med* 1981;305: 204–209
- Rao UNM, Finkelstein SD, Jones MW. Comparative immunohistochemical and molecular analysis of uterine and extrauterine leiomyosarcomas. *Mod Pathol* 1999;12: 1001–1009.
- Devita VT, Hellman F, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice Of Oncology*, 7th ed, Lippincot Williams & Wilkins: 236-2347. 2005
- Arai T, Yasuda Y, Takaya T *et al.* Natural Decrease of Benign metastasizing Leiomyoma. *Chest* 2000; 117; 921-922.
- Horstmann JP, Pietra GG, Harman JA. Spontaneous regression of pulmonary leiomyomas during pregnancy. *Cancer* 1977;39:314–321
- Evans AJ, Wiltshaw E, Koshanowski SJ, *et al.* Metastasizing leiomyoma of the uterus and hormonal manipulations. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:646–648
- Alessi G, Lemmerling M, Vereecken L, *et al.* Benign metastasizing leiomyoma to skull base and spine: a report

- of two cases. Clin Neurol Neurosurg 2003; 105:170–174
21. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:736–743
  22. Perel E, Daniilescu D, Kharlip, *et al* .Steroid modulation of aromatase activity in human cultured breast carcinoma cells.. J Steroid Biochem. 1988. 29:393–399.
  23. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, *et al* . Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. Steroids 2000; 65:585–592.
  24. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, *et al* .Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. Fertil Steril 2003.76:38–4323.
  25. Palomba S, Russo T, Orio F, *et al* .Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. Hum Reprod 2002.12:3213–3219
  26. Shozu M, Murakami K, Segawa T, *et al* .Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor. Fertil Steril 2003.79:628–631