



LEIOMIOMATOSIS PULMONAR MULTIPLE

G. GOMEZ SEBASTIAN, J.A. MAESTRE ALCACER, LL. BERNADO**
y C. LEON**

Servicio de Cirugía Torácica. Servicio de Anatomía Patológica*.
C.S. Valle de Hebrón.
Unidad de Cirugía Torácica**.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Los autores presentan dos casos sobre una entidad clínica poco frecuente como es la leiomiomatosis pulmonar. En el trabajo se comentan las distintas hipótesis aparecidas sobre su pronóstico y evolución, métodos diagnósticos y tratamiento.

Multiple pulmonary leiomyomatosis

The authors present two cases of pulmonary leiomyomatosis, a rare clinical entity. They discuss the different hypothesis about its prognosis, course, diagnostical methods and treatment.

Introducción

Los tumores broncopulmonares benignos, forman una entidad anatomoclínica, heterogénea y poco frecuente que representa un 5 % del total de todos los tumores broncopulmonares^{1,2}. Dentro de los de estirpe mesenquimatosa, se incluyen los fibromas, lipomas, condromas y leiomiomas. De estos últimos, Orlowsky³ había recogido hasta 1978 sólo 51 casos de leiomiomatosis pulmonares únicos, en toda la literatura. Extremadamente más rara es la aparición de leiomiomas múltiples (LPM). Sargent⁴ describía en 1970 sólo siete casos y hasta la actualidad existen tan sólo 15 casos descritos, a los que los autores añaden dos casos propios (tabla I).

En la práctica clínica, la aparición de nódulos pulmonares múltiples hace pensar, en primer lugar, que se trata de nódulos neoplásicos metastási-

cos y el diagnóstico diferencial puede ser extremadamente difícil hasta el punto de requerir la práctica de una toracotomía para diagnóstico de seguridad.

Material y métodos

Caso I: Mujer de raza blanca de 44 años, con antecedentes de alergia a la penicilina y sulfamidas. Ocho años antes se le practica una resección de mioma uterino y anexectomía izquierda por miomatosis sangrante progresiva. A los cinco años, en una revisión de empresa se le practica radiología torácica que es considerada como normal.

Diez meses antes de su ingreso presenta disnea progresiva y tos irritativa sin síndrome tóxico. Radiológicamente se observan nódulos pulmonares múltiples bilaterales a su ingreso (fig. 1).

Se practican los estudios estándar y tras descartar la existencia de un tumor primario con diseminación metastásica responsables del cuadro mediante técnicas no invasivas, se practica una toracotomía submamaria izquierda y biopsia de uno de los nódulos existentes. La exploración del pulmón muestra nódulos múltiples, de consistencia dura, de color blanco-nacarado y de distintos tamaños, sobre un parénquima de aspecto macroscópico normal. Al tacto, la pleura parietal es normal sin engrosamientos ni nodulaciones. El estudio anatomopatológico muestra que se trata de una leiomiomatosis pulmonar múltiple,

Recibido el 31-1-83 y aceptado el 5-6-83.

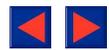


TABLA I

Resumen de 17 casos de leiomiomatosis pulmonar múltiple

Autor y año de publicación	Edad	Sexo	Localización	Lesiones Año	Asociadas Tipo	Intervención	Evolución	Indicación Rx.
1. Deussig 1912					[Destruída durante II Guerra Mundial (citado por Logan y Madani)]			
2. Keers 1960	50	H	Bilateral		Antig. Tbc	Toraco bil.	2 a. bien	Tos y expect.
3. Castleman 1963	58	H	Bilateral		Leioma cut.	Toraco izq.	22 a. bien	Disnea
4. Laustela 1963	43	H	Mult. der.	9a/2a	Miomas útero	Toraco der.	1 a. crecen.	Rutina
5. Logan 1965	56	H	Bilat. (2d. 2i.)	7a	Leioma útero	Toraco bil.	2 a. bien	Bronquitis
6. Madani 1966	50	H	Bilateral		Antig. Tbc (controlada 1 a.)	Toraco der.	11.ª bien	Control
7. Spotnitz 1967	42	H	Bilateral	4a	Mioma útero y mama	Toraco izq.	17 m. uno cre.	Control
8. Ramchand 1969	51	H	Mult. der.		Cistoteratoma ova.	Toraco der.	6 m. bien	Rutina
9. Del Pozo 1969	38	H	Bilaterales	2a	Leiomioma uter.	No biopsia	4 a. bien	Control
10. Sargent 1970	49	H	Bilateral	29a	Leiomioma uter.	Toraco d/i.	8 a. bien	Disnea y tos
11. Kaplan 1973	64	H	Mult. der.	29 y 30a	Leiomioma uter.	Toraco der.	6 m. bien	Cólico renal
12. Becker 1976	48	H	Bilaterales	7a	Leiomioma uter.	Toraco izq.	8 m. bien	Pleuritis
13. Silverman 1976	55	H	Bilaterales		Leiomioma uter.	Toraco der.	6 m. bien	Control
14. Bachman 1976	42	H	Mult. izq.	7a	Leiomioma uter.	Toraco izq.	3 a. bien	Gestación.
15. Horstmann 1977	30	H	Bilaterales		Leiomioma uter.	Toraco izq.	1 a. reducc.	Preoperator.
16. Caso actual 1977	44	H	Bilaterales	8a	Leiomioma uter.	Toraco izq.	6 m. crecen.	Disnea y tos
17. Caso actual 1980	32	H	Bilaterales	3a	Leiomioma uter.	Toraco izq.	2 a. bien	Metrorragias

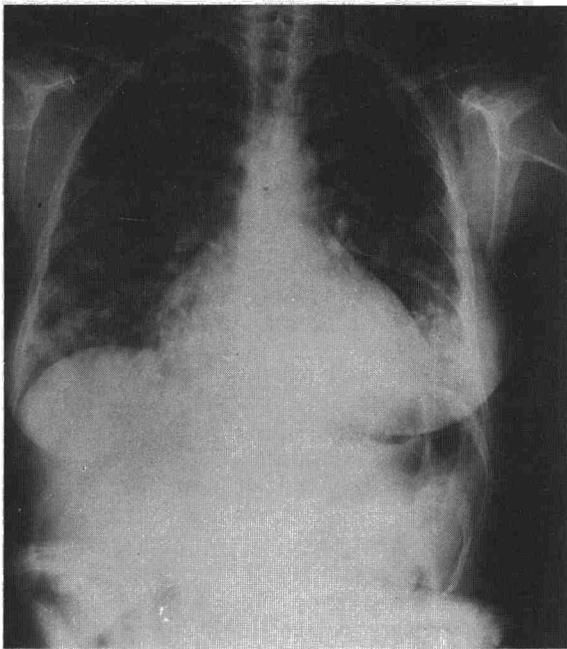


Fig. 1. Radiografía antero-posterior del caso 1.

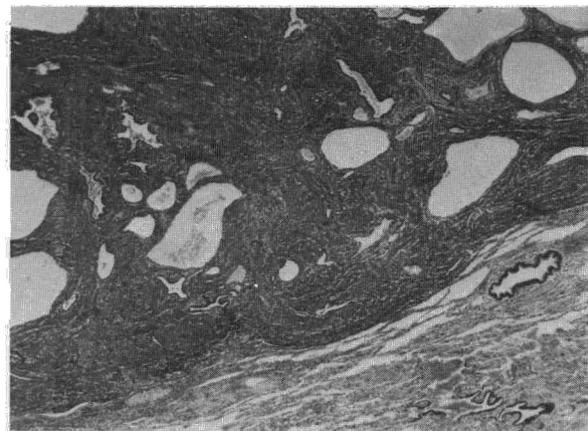


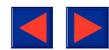
Fig. 2. Nódulo que comprime al parénquima pulmonar, constituido por haces de células fusiformes entre los que se aprecian cavidades quísticas y algunos bronquiolos (H-E × 25). Caso 1.



Fig. 3. Fascículos de células musculares lisas que engloban a hendiduras tapizadas por un epitelio columnar. (H-E × 100). Caso 1.

con la siguiente descripción: el estudio histológico muestra un nódulo de límites bien definidos, que comprime al parénquima pulmonar vecino y constituido por células musculares lisas dispuestas en haces irregulares (fig. 2). Dichas células poseen núcleos fusiformes, de tamaño y forma uniforme, sin signos de hiper cromatismo ni atípica. Dispuestas entre los haces celulares, se aprecian algunos bronquiolos y espacios quísticos tapizados por un epitelio cúbico o columnar (fig. 3).

El postoperatorio transcurrió sin complicaciones, y en aquel momento, se la consideró no tributaria de tratamiento y sí de control.



En las sucesivas visitas, se observó el crecimiento de los nódulos en número y tamaño; clínicamente aumentó el cuadro disneico. La paciente dejó de acudir a los controles seis meses después, desconociendo desde entonces su evolución.

Caso II: Mujer de raza blanca de 32 años, con antecedentes laborales de contacto con curtidos y tintes y patológicos de toxoplasmosis y hepatitis hace cinco años. Tres años antes se le practica miomectomía y anexectomía izquierda por leiomioma uterino.

Ingresó en el hospital para estudio de metrorragias y en la radiografía de tórax se observan múltiples nódulos pulmonares bilaterales (fig. 4). Descartada la presencia de un tumor primario y su extensión, se practica una biopsia pulmonar mediante toracotomía submamaria izquierda. En la exploración quirúrgica se observan nódulos blanquecinos diseminados de distintos tamaños. Al tacto, como el caso anterior, la pleura parietal era normal. El estudio microscópico confirma que se trata de una leiomiomatosis pulmonar múltiple: presencia de nódulos de diferente tamaño que comprimen al parénquima pulmonar constituidos por haces de células fusiformes que se entrecruzan.

El citoplasma de estas células es acidófilo, de carácter fibrilar y límites mal definidos. No se evidencian pleomorfismos celulares ni figuras de mitosis. En el seno de dichos nódulos y preferentemente en las áreas más periféricas, se aprecian hendiduras tapizadas por un epitelio cúbico o columnar bajo, sin signos de atipia celular (figs. 5 y 6).

El postoperatorio transcurrió sin complicaciones, y controlada durante tres años aparecía asintomática y las radiografías practicadas no mostraban cambios en número o tamaño de los nódulos y no existía evidencia de evolución en su enfermedad.

Discusión

El leiomioma es un tumor compuesto por fibras de músculo liso. Aparece con frecuencia en el cuerpo uterino, más raramente en la pared del tracto digestivo y ocasionalmente en la piel, en las áreas cercanas al folículo piloso. La aparición de estos tumores en el pulmón es muy rara^{2,35} y no existe un

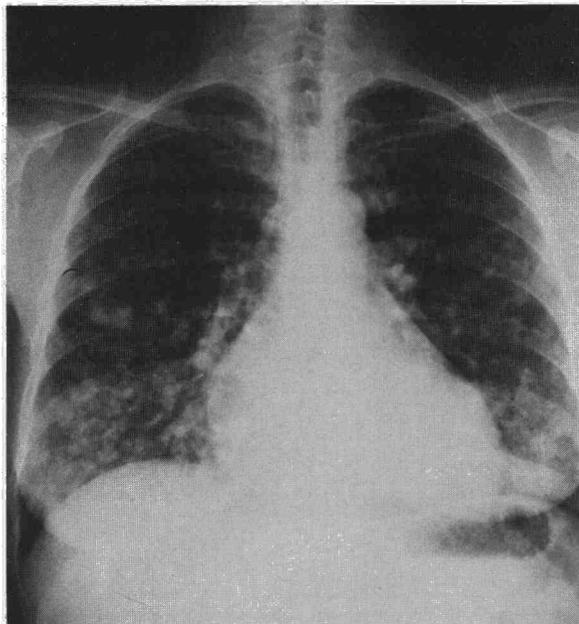


Fig. 4. Radiografía antero-posterior del caso 2.

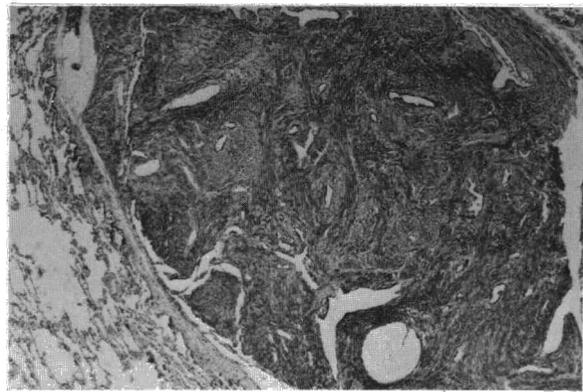


Fig. 5. Nódulo bien delimitado del parénquima pulmonar que presenta un aspecto fascicular y espacios quísticos en su periferia. (H-E \times 25). Caso II.

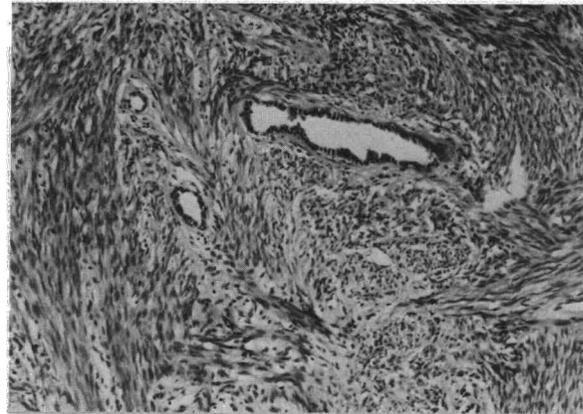


Fig. 6. Detalle de la figura anterior en que se evidencian los haces de células fusiformes que se entrecruzan, rodeando a cavidades revestidas por un epitelio columnar sin signos de atipia. (H-E \times 100). Caso II.

criterio unánime que explique su origen. Puede surgir a partir de la fibra muscular lisa de la pared bronquial^{3,5}; a partir de las fibras de las arterias bronquiales^{5,6} o de lesiones fibrosas del pulmón como ocurre en la tuberculosis pulmonar⁷. Cuando estos tumores aparecen en forma múltiple, y dadas sus especiales características, también han sido consideradas metástasis de leiomiomas o de leiomiosarcomas uterinos.

Su histología aparentemente benigna y su larga evolución contribuyen a la aparición de estas diversas interpretaciones sobre la histogénesis y el pronóstico de estos tumores. Los casos publicados que aparecían en pacientes hembras y con lesiones uterinas previas, fueron diagnosticados por algunos autores como hamartomas-fibroleiomiomatosos (H-L) o como leiomiomas pulmonares múltiples (LPM)^{4,10-19}, es decir, como tumores benignos primarios de pulmón. Glennie y Laustella^{11,19} en sus trabajos, rechazan la posibilidad de que se trate de procesos metastásicos por el período de latencia de 10 a 16 años transcurridos entre la intervención ginecológica y la aparición de las lesiones. Sargent⁴



cree que los leiomiomas de otras localizaciones no están relacionados con las lesiones pulmonares y destaca la ausencia de anaplasias en todos sus casos revisados. Castleman¹² comenta el hallazgo de un supuesto gen autosómico con 33 % de penetrancia como el causante de la aparición de múltiples leiomiomas cutáneos y la asociación de leiomiomas de piel y pulmón.

Para estos autores, la presencia de bandas de fibra muscular lisa y pequeñas lagunas delimitadas por líneas epiteliales cuboideas existentes en las preparaciones, son evidencia de que se trata de tumores hamartomatosos.

Existe otro grupo de autores para los cuales la LPM se trata de un proceso metastásico de un tumor uterino. A su vez, dentro del grupo existen una serie de artículos que lo creen metástasis de un leiomioma benigno y otros que lo califican de metástasis sarcomatosas.

Horstmann⁸ en su revisión de los casos publicados hasta 1977 no puede distinguir los H-L de las metástasis de leiomioma benigno (MLB). Para él, todos los casos publicados son metástasis de una neoplasia primitiva uterina, indicando que prefiere el término de fibroleiomioma metastatizante al incongruente de MLB. Orłowsky³ se basa en que las MLB aparecen exclusivamente en mujeres y que un 60 % de las mismas presentaban antecedentes de una lesión uterina. Kaplan¹⁸ publica un primer caso como H-L pero debido a su mala evolución, cree que es «sugestivo de esta ambigua entidad designada como metástasis de leiomioma benigno».

Carpisiani² subraya el origen congénito de los tumores y se declara partidario de la resección como tratamiento, rechazando la enucleación simple por «miedo a la degeneración de los mismos». Keers¹³ y Logan¹⁶ a pesar de considerarlos como H-L practican toracotomías bilaterales diagnósticas a sus pacientes. Para Cramer²⁰ existe un escaso número de tumores metastásicos con histología parecida a la de los leiomiomas ordinarios.

Para el otro grupo de autores^{9,12,22-24} estas lesiones pulmonares son metástasis de leiomiomas uterinos (MLS). Castleman¹² y Bachmann²² opinan que la buena diferenciación histológica y la lenta evolución no excluyen la enfermedad metastásica, propugnando el nombre de leiomiomasarcoma bien diferenciado o de bajo grado de malignidad. Para Kaplan¹⁸ basándose en su segundo caso, piensa que la bilateralidad, la progresión y el que aparezcan exclusivamente en mujeres, va más a favor de metástasis sarcomatosa que de MLB, insistiendo en que el error radica en un incorrecto diagnóstico de la lesión uterina primaria.

La principal oposición a este criterio diagnóstico, reside en la mayor supervivencia de estas pacientes, ya que en la revisión que Aro et al (citada por Bachmann) hacen de 105 leiomiomasarcomas uterinos de la Clínica Mayo, sólo tres pacientes sobrevivían tres años después de que la enferme-

dad se extendiera fuera del útero. Para estos autores, la supervivencia va correlacionada con el grado histológico, basado en el recuento del número de mitosis por campo en las preparaciones microscópicas. Para Taylor⁹ la aparición de metástasis se produce en los tumores que presentan más de 10 mitosis por campo, y utilizan este parámetro para diferenciar el leiomioma del leiomiomasarcoma uterino. Cramer²⁰ indica que los tumores con menos de cinco mitosis por campo ya muestran signos de malignidad y la mayoría de los que presentan más de 10 mitosis por campo producen la muerte de la paciente en menos de cinco años (y que posiblemente corresponden a los leiomiomasarcomas que citan Aro et al). Siguiendo este criterio, en las enfermas de Taylor diagnosticadas de leiomiomasarcoma, el 80 % de las mismas mostraban metástasis en el pulmón en el momento de la autopsia.

Para ajustar más el diagnóstico, Cramer²⁰ estudia estos tumores «caracterizados por su menor agresividad, especialmente en mujeres postmenopáusicas», en varias fases del ciclo celular, durante la síntesis de ADN e insiste en que los hallazgos en la fase S del ciclo constituyen un índice casi 10 veces más sensible que el índice mitótico simple.

En todas las preparaciones microscópicas, se habla de fibras musculares lisas y tejido conectivo con áreas quísticas rodeadas de epitelio cilíndrico ciliado. El trabajo de Picalluga y Capelli²³ muestra que no son intrínsecas del tumor. Las reconstrucciones por ellos practicadas muestran que el tumor crece en forma irregular, englobando fragmentos de pulmón circundante y que las áreas quísticas o lagunas citadas no son más que la distensión de los elementos epiteliales por su continua secreción de moco y que el tejido conjuntivo está también englobado, pero que no es propio del tumor.

En los casos de verdaderos hamartomas, existe un mayor porcentaje de varones, aparece entre los 30 y 40 años; en un 20 % de los casos presenta afectación endobronquial y suelen ser únicos²¹. En las series de casos revisadas por nosotros (tabla I) y que podemos adscribir a la entidad LPM, el 100 % son hembras, de ambas razas aunque para Cramer²⁰ sea una enfermedad especialmente de mujeres negras. Con edades comprendidas entre los 30 y 64 años (promedio de 42) y en ningún caso presentaban localización endobronquial. En los hamartomas, el cartilago es su elemento más común y la calcificación frecuente (entre el 10-30 %)²². En las series revisadas, la calcificación sólo aparece en un nódulo y en forma parcial⁴ y el tejido cartilaginoso aparece citado como presente sólo en algunas preparaciones.

La irregular evolución de los nódulos, hace que el pronóstico dependa en parte de su cantidad, excelente cuando existen pocos y más sombrío cuando hay gran cantidad de ellos^{3,22}. Para Hotsmann⁸, Cramer²⁰ y Banner²⁶ existe una influencia hormo-



nal de estos tumores, en ellos existen receptores estrogénicos similares a los del endometrio normal y que muestran una respuesta hormonal. Sus pacientes tienen una regresión de sus nódulos al finalizar el embarazo, mejoría que continuaba a los 16 meses de control^{8,20,22}. También indican que los tumores son más agresivos en las mujeres de edad fértil que en las post-menopáusicas.

De ellos deducen una implicación pronóstica según la edad de la paciente (por su potencial metastásico), tiempo transcurrido desde la exéresis del tumor primitivo y el tiempo de menopausia (natural o quirúrgica) transcurridos hasta el hallazgo pulmonar⁸. En las series revisadas por nosotros, las mujeres con menos de 45 años tienen un tiempo promedio de 12 meses sin evolución de su enfermedad, mientras que las mayores el promedio es de dos a seis años.

Los hallazgos del microscopio electrónico, pueden ayudar a reforzar el diagnóstico de leiomiomas metastásicos y su utilización puede ser de valor pronóstico en las tumoraciones en las cuales la microscopía óptica y el recuento del número de mitosis no resuelve el problema diagnóstico^{9,20}. Por ello, creemos que en pacientes hembras, en la 3.^a-4.^a década de su vida, con antecedentes ginecológicos y que presenten nódulos múltiples debe pensarse en este tipo de tumores ya que además parece existir un tratamiento hormonal (médico y/o quirúrgico) que controla la enfermedad. A partir de los estudios de Horstmann ya citados, y la influencia hormonal, éste propone la histerectomía con salpingo ooforectomía bilateral (o completarla según los casos) como tratamiento de choque de la enfermedad en las pre y post-menopáusicas. El mismo tratamiento propugnan Taylor⁹ y Banner²⁶, mientras que Cramer²⁰ administra progesterona vía intramuscular como tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Ramos G, Gallo MJ, Duque JL, Yuste MG: Tumores broncopulmonares benignos. Clínica y radiología. Arch Bronconeumol 1979; 15: 196-200.
2. Carpinsiani C, Coman S, Cubolteanu FL: Contributions a l'étude du léiomyome pulmonaire. J Franç Med Chir Thorac 1968; 23: 589-601.
3. Orłowsky TM, Stasiak K, Kolodziej J: Leiomyoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 76: 259-261.

4. Sargent N, Barnes RZ, Schwinn CP: Multiple pulmonary fibroleiomyomatous hamartomas. Am J Roentg Rad 1970; 110: 694-700.
5. Aakhus T, Mylius EA: Leiomyoma of the lung. Act Chir Scand 1962; 124: 372-376.
6. Broeut G: Leiomyome bronchique chez una fillette de 12 ans. Exeresse chirurgicale. J Franc med Chir Thorac 1968; 22: 586-589.
7. Bradhy L: Leiomyoma of the lung. Am Rev Respir Dis 1941; 43: 429-432.
8. Horstmann JP, Pietra GG, Harman JA, Cole N, Grinspan S: Spontaneous regresion of pulmonary leiomyomas during the pregnancy. Cancer 1977; 39: 314-321.
9. Taylor MB, Norris HJ: Mesenchymal tumors of the uterus. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcomas. Arch Path 1966; 82: 40-44.
10. Silverman JF, Kay S: Multiple pulmonary leiomyomatous hamartomas. Report a case with ultrastructure examination. Cancer 1976; 38: 1199-1204.
11. Laustela E: Myomatosis of the lung. Report of one case. Act Chir Scand 1964; 127: 311-313.
12. Castleman B, Betty U: Multiple leiomyoma of the lung. N Engl J Med 1963; 268: 550-557.
13. Keers RY, Smith FA: A case of multiple pulmonary «Hamartomata» of unusual type. Brit J Dis Chest 1960; 54: 349-352.
14. Medani MA, Dafoe CS, Ros CA: Multiple hamartomata of the lung. Thorax 1966; 21: 468-472.
15. Ramchard S, Baskerville L: Multiple hamartomas of the lung. Am Rev Resp Dis 1969; 99: 932-935.
16. Logan WD, Rohde C, Osler A, Abbot T, Meltzer HD: Multiple pulmonary fibroleiomyomatous hamartomas. Report of a case and review of the literature. Am Rev Respir Dis 1965; 91: 101-103.
17. Becker RM, Vileira J, Chiu C: Multiple pulmonary leiomyomatous hamartomas in women. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 71: 631-633.
18. Kaplan C, Katoh A, Shamoto M, Rogow E, Scott J, Cooper J: Multiple leiomyomas of the lung. Benign or malignant. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 656-659.
19. Glennie JS, Harvey P: Two cases of leiomyosarcoma of the lung. Thorax 1959; 14: 327-332.
20. Cramer SF, Meyer JS, Kramer JF, Malvin C, Tenenbaum M: Metastazing leiomyoma of the uterus. S-phase fraction, estrogen receptor and ultrastructure. Cancer 1980; 45: 932-937.
21. Koutras P, Urschel H, Paulson DL: Hamartoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1971; 61: 768-776.
22. Bachmann D, Wolff M: Pulmonary metastases from bening appearing smooth muscle tumors of the uterus. Am J Roentg 1976; 127: 441-446.
23. Picalluga A, Capelli A: Fibroleiomatosis metastizzante dell'i utero. Arch Ital Anat Pat 1967; 16: 99-104.
24. Sánchez Lloret J: Clasificación de los tumores broncopulmonares benignos. Arch Bronconeumol 1981, 16 (Monograf): 5-6.
25. Spontnitz M, Hopeman AR: Roentgenogram of the month. Multiple pulmonary hamartomas. Dis Chest 1967; 51: 645-647.
26. Banner AS: Efficacy of oophorectomy in lymphangiroleiomyomatosis and bening metastazing leiomyoma. N Eng J Med 1981; 305: 204-208.