

Enfermedad Trofoblástica Gestacional

Artículo de revisión

Hernández-Gallo PD*, García-Aguilar JR*, Galaviz de Anda JM**

Resumen

Resumen: La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), es un grupo de patologías con una característica común, la de la proliferación anormal del tejido del trofoblasto, con el crecimiento desorganizado del tejido acompañada o no de embrión o feto. Es el excesivo aporte paterno del genoma, en la mola, lo que se considera importante en la génesis tumoral. La inmunohistoquímica ha permitido conocer mejor la biología del trofoblasto lo que viene a constatar que la célula citotrofoblástica presenta una gran capacidad de proli-

feración. La mola hidatidiforme parcial o total afecta a aproximadamente 1 de cada 500 a 1.000 embarazos. El diagnóstico definitivo se hace con estudios histológicos y cariotipo tras el legrado. El diagnóstico se basa en la anamnesis, en la exploración general y ginecológica, en la ecografía y en la determinación de β HCG. La resolución de la mola será la interrupción del embarazo se debe de realizar vaciamiento uterino tan pronto se establezca el diagnóstico. LUXMÉDICA 6(19): 27-34

Palabras clave: Mola hidatidiforme, coriocarcinoma

Introducción

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), es un grupo de patologías con una característica común, la de la proliferación anormal del tejido del trofoblasto. Es una causa rara del grupo de patologías hemorrágicas del primer trimestre, y constituye un estado de alteraciones de la gestación, con el crecimiento desorganizado del tejido del trofoblasto de un curso que puede ser benigno o maligno, y que también puede estar acompañada o no de embrión o feto.¹ Se caracteriza por una tumefacción quística de las vellosidades placentarias, acompañada de una proliferación trofoblástica variable.²

* Estudiantes del noveno semestre de la carrera de Medicina de la UAA.

** Profesor investigador del Departamento de Gineco-Obstetricia y Pediatría del Centro de Ciencias de la Salud UAA

Fecha de recibido 1 de julio de 2011

Fecha de aceptación 30 agosto de 2011

Correspondencia Dr Jesús Martín Galaviz de Anda. Departamento de Gineco-Obstetricia y Pediatría del Centro de Ciencias de la Salud UAA. Av Universidad #940, Ciudad Universitaria CP 20100 teléfono 9108443 correo electrónico martingalaviz@yahoo.com

En un concepto más fisiopatológico encaminado a entender estos desórdenes desde su génesis, encontramos definiciones que dicen que la mola hidatidiforme, es una entidad clínica con un exuberante desarrollo del tejido trofoblástico y un extremo subdesarrollo del embrión y se explica como la formación de un oocito carente de genoma mitocondrial ("óvulo vacío") fecundado por un espermatozoide, haploide, que logra duplicar su carga cromosómica. Este fenómeno se conoce como androgénesis. Se desconocen las causas de la pérdida de la dotación haploide materna. La anormal forma del desarrollo, en la mola, es un notable ejemplo del mecanismo de la impronta genómica que favorece el crecimiento del trofoblasto a expensas del embrión. Es el excesivo aporte paterno del genoma, en la mola, lo que se considera importante en la génesis tumoral.³

Existen diferentes modalidades de la gestación molar (total, parcial e invasiva). En la mola parcial o embrionada, se observan dos tipos de mola hidatidiforme: mola asociada a un huevo o a un feto, en donde el feto está generalmente malformado y no viable, el riesgo de malignización es débil y otra mola con característica triploide dispérmica con mola parcial y feto, o gemelar verdadero, en este caso existe un feto cromosómicamente normal que está asociado a mola, siendo las probabilidades de nacimiento vivo del 40%, con riesgo de proliferación trofoblástica del 10%.⁴

Algunas raras molas completas son aneuploides (haploides o tetraploides). Se ha demostrado también que el 20% de las molas completas son de origen mixto. Estas molas completas se encuentran en gestaciones múltiples asociando un desarrollo embrionario normal y una mola completa, con serias y complejas implicaciones clínicas, ya que los tumores trofoblásticos gestacionales ocurren comúnmente tras mola completa. También se pueden presentar en el embarazo gemelar, coexistiendo feto evolutivo normal y una mola completa; en estos casos se requieren quimioterapia por tumor trofoblástico gestacional persistente. Se ha descrito que el 70% de los casos requieren evacuación, antes de la viabilidad fetal, con serias complicaciones hemorrágicas o preeclampsia grave.⁵

Dentro del grupo de las neoplasias ginecológicas, son las ETG las que cursan con mayores posibilidades de curación, incluso en presencia de metástasis generalizadas, para ello se ha observado que contribuyen cuatro circunstancias: primero, se dispone de un marcador tumoral, que es la hormona gonadotropina corionica (HCG), que resulta ser sensible y específica para este grupo de patologías, y segundo, que los niveles de este marcador se correlaciona adecuadamente con el curso clínico de la enfermedad, y además con salvo excepciones, el volumen tumoral. En tercer lugar son tumores muy sensibles a la quimioterapia y por último el papel importante que resulta de la respuesta inmunológica que tiene la paciente a los antígenos paternos expresados en las células trofoblásticas. Se ha comunicado que los coriocarcinomas más agresivos se asocian a incrementos en la histocompatibilidad entre la enferma y su pareja.¹

Clasificación histológica

La inmunohistoquímica ha permitido conocer mejor la biología del trofoblasto, a expensas del reconocimiento de diversos marcadores (β -HCG, lactógeno placentario (HPL), fosfatasa alcalina placentaria, citoqueratinas antígeno de proliferación Ki-67, inhibina α , molécula de adherencia celular del melanoma Mel-CAM). El sincitiotrofoblasto expresa varias células propias del embarazo (HCG, HPL, estrógenos, progesterona, relaxina, inhibina y hormona del crecimiento placentario) así como fosfatasa alcalina placentaria, pero no expresa Ki-67 de tal modo que ello demuestra su función hormonal preponderante. El citotrofoblasto solo expresa de manera muy significativa, el antígeno de proliferación Ki-67, lo que viene a constatar que la célula citotrofoblástica presenta una gran capacidad de proliferación y una mínima actividad funcional. La tinción con citoqueratina es muy útil para la identificación de las células del trofoblasto intermedio del lecho placentario.⁶

Es importante determinar el grado de hiperplasia trofoblástica en el estudio histológico de la placenta con degeneración hidrópica, dependiendo de este hallazgo y de su estudio genético, se puede realizar el diagnóstico diferencial entre una mola completa y una mola parcial.⁴

El inmunofenotipo de las células de la enfermedad trofoblástica gestacional es similar al de las células trofoblásticas normales. Para el diagnóstico anatomopatológico de las lesiones trofoblásticas se emplean diferentes marcadores inmunohistoquímicos (β -HCG, lactógeno placentario, fosfatasa alcalina placentaria, citoqueratina 18, antígeno de proliferación Ki-67, inhibina α , molécula de adherencia celular del melanoma Mel-CAM), que hacen posible el diagnóstico diferencial entre las distintas formas de la enfermedad. Para algunos autores, la clasificación histológica en diversos grados no tiene significado pronóstico; por tanto, todas las molas deben ser cuidadosamente vigiladas mediante la determinación seriada de los niveles de hCG.²

Las lesiones molares comprenden mola hidatiforme parcial en la cual no existe material genético materno, el cariotipo es 46 XX, siendo ambos cromosomas X del padre, no hay feto y no se detecta invasión al endometrio, el 10% evolucionará a invasora y el 3% a metastásica. La mola hidatiforme parcial en la cual existe un embrión y mezcla de vellosidades normales con otras que presentan degeneración hidrópica, el cariotipo suele ser triploide 69 XXY, con componentes genéticos maternos, puede convertirse en mola invasora, y excepcionalmente en coriocarcinoma.¹

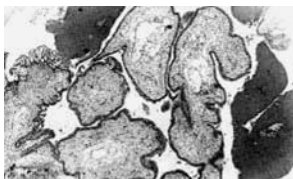


Fig. 1

Fig. 1: La principal característica de la mola completa es la degeneración hidrópica de la mayoría de las vellosidades y la proliferación del trofoblasto, que puede ser extensa o mínima según cada caso. Imagen tomada del IMPAC 2002 OPS.



Fig. 2

Las características histológicas que se utilizan en el diagnóstico de mola hidatiforme parcial son:

- hiperplasia focal del sincitiotrofoblasto.
- edema focal de las vellosidades con formación de cavidades.
- contorno fenestrado de las vellosidades.
- inclusiones trofoblásticas dentro del estroma.
- existencia de vasos en la vellosidad con eritrocitos fetales
- presencia de un embrión o feto o fragmentos de estos y membranas fetales⁶

Fig. 2: En la mola parcial son frecuentes las vellosidades con contornos festoneados y al menos algunas vellosidades contienen cisternas centrales Imagen tomada del IMPAC 2002 OPS.

Epidemiología

Mola hidatidiforme parcial o total afecta a aproximadamente 1 de cada 500 a 1.000 embarazos. La edad materna promedio es de 31 años (rango, 15-54) y la edad gestacional media 3 semanas (rango, 5-27). Existen casos de mola ectópica, la cual tiene una mínima frecuencia ya que sólo 40 casos han sido reportados en la literatura mundial.⁷

Existen registros de embarazos molares y heterotópicos en los cuales puede estar presente alguno de los dos, después de la pérdida de uno de los primeros confirmado por ultrasonografía intrauterina en el embarazo. Tanto el embarazo ectópico como heterotópico molar son peligrosos para la vida.⁸

La mayoría de las ETG con tratamiento desaparecen (80%), un 15% evolucionará a enfermedad trofoblástica persistente, y el otro 5% a enfermedad trofoblástica persistente metastásica. La mitad de los coriocarcinomas (enfermedad trofoblástica indiferenciada, con capacidad de traspasar el endometrio y sin tendencia a formar vellosidades) provienen de una mola, el 25% de abortos, y el 20% de un embarazo normal, y tienden a metastatizar por vía sanguínea.¹

Etiopatogenia

La mola completa se origina como consecuencia de la fecundación de un óvulo (vacío), con material genético ausente o inactivo, por lo tanto la carga cromosómica es solo de origen paterno, comportándose como un heterotransplante. Parece desarrollarse un huevo a partir de dos espermatozoides, sin participación genética del óvulo. La mola completa tiene un cariotipo 46 XX, perteneciendo ambos cromosomas X al padre. La mayor incidencia de este tipo de mola está en mujeres por encima de los 40 y 50 años de edad. Otros sugieren que las mujeres menores de 18 años de edad tienen un mayor riesgo. Existen varios ca-

sos reportados de embarazos molares en una misma mujer, otros factores importantes son el antecedente de mola, edad inferior a 18 años, consanguinidad.¹

La distribución geográfica se ha tratado de explicar a expensas de factores socioeconómicos, nutricionales, étnico-raciales, culturales, ambientales, e incluso, se ha postulado la posibilidad de malformaciones genéticas en la placenta.¹

Fisiopatología

El trofoblasto invade el endometrio en busca de oxígeno, cuando la vellosidad trofoblástica encuentra una zona rica en oxígeno, detiene su crecimiento. Cuando una zona de trofoblasto no tiene mesodermo fetal que produzca vasos sanguíneos, no hay buena transmisión de oxígeno y la tendencia a la proliferación permanece: siendo ésta la base de la enfermedad trofoblástica. Debido a la ausencia de vasos linfáticos, conlleva a que se acumule líquido extracelular, por lo que el tejido adopta una disposición quística. Por lo tanto deriva en los componentes de una enfermedad quística y avascular.¹

Anatomía patológica

Se puede distinguir dos clases de mola no invasora, la completa y la parcial, de acuerdo con los estudios histológicos, citogenéticos y de citometría de flujo. Ambos tipos de mola también desarrollan otras características histológicas que subrayan su diferencia. En la mola completa (o clásica), todas o la mayoría de las vellosidades están edematosas, existiendo una hiperplasia trofoblástica difusa; no hay desarrollo embrionario; por lo tanto, las molas completas no contienen partes fetales. En las molas parciales hay edema en algunas vellosidades y la proliferación trofoblástica es focal; el embrión es viable durante unas semanas, por lo que puede encontrarse partes fetales cuando se produce el aborto de mola así formada.

Tabla I

Características histológicas diferenciales entre la mola completa y la mola parcial.

Características	Mola parcial	Mola completa
Vellosidades	Algunas edematosas	Todas edematosas
Capilares	Muchos con eritrocitos fetales	Pocos, sin eritrocitos fetales
Hiperplasia del trofoblasto	Mínima, moderada, focal	Intensa Diseminada
Embrión y/o feto	Presente	Ausente
Cariotipo	Triploide, genoma paterno y materno	Diploide, genoma solo paterno
Atipias	Leves y focales	Marcadas y difusas

Tabla tomada del Manual CTO, 2010.

En cuanto a las modificaciones fisiológicas que ocurren durante el embarazo como el aumento del volumen plasmático el cual aumenta progresivamente desde el inicio de la gestación, tendiendo a mantenerse

estable durante las últimas ocho semanas. se encontró que el feto no es necesario para que este aumento se produzca ya que ha sido demostrado en pacientes con mola hidatiforme.⁹

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la anamnesis, en la exploración general y ginecológica, en la ecografía y en la determinación de β HCG. La ecografía es la técnica diagnóstica de elección, se aprecia una imagen característica en copos de nieve, que corresponde a las características de las vesículas hidrópicas. No se ve presencia de saco gestacional ni presencia de feto, El diagnóstico definitivo se hace con estudios histológicos y cariotipo tras el legrado.¹⁰ La ecografía aporta información sobre el contenido uterino, aspectos de los ovarios, así como sobre una posible invasión miometrial.¹

La hemorragia es el síntoma más constante, encontrándose en 90 a 97% de los casos. El hallazgo de un útero de mayor tamaño al que corresponde por amenorrea ha sido encontrado en 38 a 51%. La hiperemesis puede ocurrir de 20 a 26%, según algunos estudios. La toxemia precoz se presenta, paradójicamente, en momento tardío en el embarazo molar, teniendo

una frecuencia de 27% y de 12%, según la zona geográfica. Existe la formación de quistes tecaluteínicos por una respuesta exagerada de los ovarios a niveles elevados de hCG, los cuales son generalmente bilaterales y con una frecuencia entre 15 a 25%, y tienden a desaparecer con la evacuación completa de la mola. Es considerablemente mayor la frecuencia de pacientes con mola que tienen pruebas de laboratorio de función tiroidea alterada e incrementada.²

Las náuseas y vómitos pueden estar exacerbados y el útero tiene mayor tamaño que el correspondiente al tiempo de amenorrea. Después aparece una metrorragia a partir de las 6 a 8 semanas. A veces se produce la expulsión espontánea de vesículas semejantes a uvas. Aparecen con más frecuencia que en embarazos normales manifestaciones como hiperemesis gravídica, preeclampsia, hipertiroidismo y embolismo pulmonar.

La mola parcial suele cursar sin incremento del volumen uterino y excepcional-

mente se complica con hipertiroidismo, insuficiencia respiratoria o quistes luteínicos prominentes, como es el caso de la mola completa. La toxemia gravídica es igualmente excepcional.⁴

Oncogenes en el trofoblasto

Los oncogenes están implicados en el control de la proliferación celular y están presentes en el genoma humano. Su activación es un pre-requisito para la transformación maligna y la adquisición de un fenotipo invasivo. Esta activación puede ocurrir a través de mecanismos como las mutaciones, variaciones estructurales de los cromosomas o la amplificación de genes. Recientemente se ha conocido que el gen PPAR γ está localizado principalmente en el citotrofoblasto del primer trimestre y en el sincitiotrofoblasto a término. Por estar en las células citotrofoblásticas de las islas celulares y de las columnas celulares el gen PPAR γ podría estar implicado en la modulación de la invasividad del trofoblasto. Su expresión en la mola hidatidiforme está disminuida o es irregular y está casi ausente en el coriocarcinoma lo cual conduce a pensar que pueda ejercer un rol importante en la diferenciación e invasividad del trofoblasto y su inhibición puede contribuir a la ETG como la mola y el coriocarcinoma.³

Signos y síntomas de coriocarcinoma

Hemorragia uterina continua o recurrente después de la evacuación de una mola o posterior al parto, aborto o embarazo ectópico. La quimioterapia es el tratamiento adecuado y la tasa de curación es alta.

Los siguientes factores se asocian con un riesgo aumentado de neoplasia trofoblástica gestacional:¹¹

- Tamaño grande del útero.
- Edad > 35 años.
- Quistes lúteos bilaterales.
- Síntomas de preeclampsia.
- Hipertiroidismo.

- Antecedentes de embarazo molar
- Determinación de los niveles de β hCG.

La primera hormona glucoproteica identificada fue la hCG. En 1927 por Aschheim y Zandek en la orina de la mujer, pero se produce primero por los ovarios y después por la placenta. Su peso molecular se calcula que está entre 36000-40000 daltons y sus propiedades inmunológicas y biológicas son similares a las de la hormona luteinizante hipofisaria (LH) ya que 97 de sus 145 aminoácidos son similares.¹²

La producción de HCG es mayor que en una gesta normal debido al desarrollo trofoblástico excesivo, incluso llegando al millón de unidades. Su efecto FSH-like (la hormona hCG, FSH, LH Y TSH, tienen una subunidad alfa en común) estimula el crecimiento de algunos folículos ováricos, que se luteinizan por el efecto LH-like. Los quistes teca luteínicos (productores de progesterona), no requieren tratamiento, involucionan tras la evacuación de la mola.¹ Hay un aumento en la actividad de la tiroides en un 5% de los pacientes con ET metastásica, todo se debe a la acción de la TSH-like.¹

Asimismo, la producción y secreción de hCG tiene importancia clínica para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades trofoblásticas de la gestación. Los pacientes con enfermedad trofoblástica de la gestación suelen tener valores mucho más altos de hCG (mayor de 1000000) en el primer trimestre que los valores de embarazo normal. En la mayoría de las neoplasias testiculares también hay valores altos, estos que se confirman empleando la sonografía o amniografía. En caso de eclampsia y preeclampsia hay valores muy altos también.

Diagnóstico Diferencial

En primer lugar se tiene que establecer con todos los cuadros que cursan con hemorragias del primer trimestre de la gestación, en especial con las diferentes formas clínicas de aborto y con el embarazo ectópico.

La clínica, la ecografía y finalmente la anatomía patológica van a permitir un diagnóstico de certeza.¹³

Tratamiento

El tratamiento consta de la evacuación de la mola y el seguimiento posterior de la enfermedad. Para la evacuación la mejor opción es el legrado por aspiración.⁴ Si se descubre tejido maligno en la cirugía o durante el examen de seguimiento, se indicará quimioterapia. Para el seguimiento de la enfermedad, se recomienda un método de planificación familiar hormonal por al menos un año. Si la mujer no desea más hijos, se le puede ofrecer la oclusión tubaría bilateral. Se hará un seguimiento cada

ocho semanas por al menos un año debido al riesgo de enfermedad trofoblástica persistente o de coriocarcinoma.

En el 80% de los casos la enfermedad regresa después de haber evacuado el útero. Los niveles de HCG descienden inmediatamente tras la evacuación. Los autores, Seckl y col. demostraron que no existe evidencia de que el retardo de la evacuación molar influya en el pronóstico; las pacientes sometidas a evacuación luego de 12 semanas de gestación no tienen mayor riesgo de necesitar quimioterapia.¹⁴

Cuando los niveles de HCG no descienden o permanecen elevados a las 8 semanas se habla de enfermedad persistente.¹²

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA PERSISTENTE, FACTORES DE RIESGO
Edad materna >40años
βHCG sérica > 100.000 mUI/ml
Útero significativamente superior
Quistes teca luteínicos
Mola completa con cromosoma Y
Demora de evacuación superior a 4 meses.
Antecedente de ETG
Grupo sanguíneo de los padres O/A o A/O
Metrorragia persistente tras la evacuación.
Clinica severa (preeclampsia, CID).

Se define como curación la ausencia completa de evidencia clínica y analítica de enfermedad durante 5 años.^{6,11}

La ETG es una enfermedad con un impacto emocional muy grande; la mayoría de las pacientes son jóvenes y asintomáti-

cas y desean embarazarse. Durante todo el seguimiento con hGC- β las pacientes deben evitar el embarazo, lo cual es un hecho estresante para ellas, por la necesidad de posponer el embarazo.^{14,15}

Bibliografía

1. Manual CTO, para aspirantes a residencias medicas, hemorragias del primer trimestre, punto 23.3, edición 2010.
2. Características clínicas y anatomopatológicas en mola hidatiforme. Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos Copyright (c) 2002ISSN 1025 - 5583 Vol. 63, Nº 4 - 2002 Págs. 275 - 280.
3. Scucces, M., Algunas consideraciones acerca de la biología del trofoblasto en la mola hidatidiforme * Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela ISSN 0048-7732, Rev Obstet Ginecol Venez v.68 n.2 Caracas jun. 2008
4. Mola hidatidiforme parcial con feto vivo del segundo trimestre, Rev Chil Obstet Ginecol 2010; 75(2): 137 - 139.
5. Ezpeleta, JM., López J., Cousillas, M. Servicio de Obstetricia y Ginecología. 2 Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Camino, Pamplona. Enfermedad trofoblástica gestacional Aspectos clínicos y morfológicos REV ESP PATOL 2002; Vol 35, n.º 2: 187-2000
6. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC), Organización Mundial de la Salud, 20000, 2002 Organización Panamericana de la Salud
7. Ectopic Molar Pregnancy Mimicking Choriocarcinoma The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics 2009: Volume 12.
8. A Molar Pregnancy Detected by Following Human Chorionic Gonadotropin Levels after a First Trimester Loss.572 JABFP September-October 2005 Vol. 18 No. 5
9. Alteraciones hematológicas en el embarazo.-04 SEP 02 | fisiología del embarazo
10. Navarro A.M., Castellanos, J., Cardona,O., Torres,L., Gómez Embarazo gemelar con mola hidatidiforme parcial y feto vivo Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):275-9.
11. Ngan YSH, Chan KKL, Tam KF, Enfermedad trofoblástica gestacional,. Current Obstetrics & Gynaecology 2006; 16, 93-99.
12. Escuela Latinoamericana de Medicina, Autor: Alonso, M., Gómez T., Verena, M. Sánchez M., Código ISPN de la Publicación: EEEAYUFYELMWEBCPES Publicado Friday 24 de June de 2005.
13. Cabero, D. Saldivar, E. Cabrillo, Obstetricia y Medicina Materno Fetal L. pag 535- 546.
14. Garavaglia, E., Gentile, C., Cavoretto, P., Spagnolo, D., Valsecchi, L., Riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional después de una mola hidatiforme, Am J Obstet Gynecol 2009;200:417.e1-417.e5.
15. Jaimes R. Scott, Ronald S. Gibbs, Beth Y. Karlan, Arthur F. Haney,1ª Edicion Tratado De Obstetricia Y Ginecología, 9ª Edicion 2009, Editorial Médica Panamericana S.A