



CAPÍTULO 3
ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Miguel Eduardo Aragón, Clara Eugenia Arteaga, Jorge Enrique Riaño



La enfermedad trofoblástica gestacional comprende una serie de trastornos relacionados con la fertilización y se deriva de una proliferación anormal del trofoblasto de la placenta humana (hiperplasia) y del genoma paterno, con una contribución materna ocasional, tendencia variable a la invasión local y a metástasis, y cuyo denominador común es la hipersecreción de Beta hCG (1).

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende:

Mola hidatidiforme (embarazo molar - MH)

Mola invasora (MI)

Neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)

Tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP)

Coriocarcinoma (CC)

MOLA HIDATIDIFORME (EMBARAZO MOLAR) (MH)

La mola hidatiforme es una alteración de la gestación que se caracteriza por una hiperplasia trofoblástica y por la tumefacción edematosa de las vellosidades coriónicas, cuyo diámetro oscila entre 0,1 y 3 cm, adquiriendo la morfología de bandas y cúmulos de vesículas que confieren el típico aspecto de “racimos de uvas”, del cual deriva su nombre. El término hidatiforme viene del griego, asemeja un racimo de uvas (refiriéndose a la forma del crecimiento intrauterino); y mola, traducido del latín, significa piedra de molino.

La variedad de mola hidatiforme más fácilmente identificable es la completa o clásica, en la que falta el feto y donde todas las vellosidades presentan degeneración hidrópica y son avasculares, aunque puede observarse algún vaso degenerado, siendo notable la hiperplasia del citotroblasto y del sincitiotrofoblasto.

La incidencia del embarazo molar varía geográficamente, por razones desconocidas la incidencia es mayor entre 7 a 10 veces en el sudeste asiático, en comparación con Europa o América del Norte; así por ejemplo, en Taiwán la incidencia es de 1 en 125, mientras que en Estados Unidos es de 1 en 1.500 nacidos vivos. En Colombia contamos con datos de la frecuencia hospitalaria (1-4) (Tabla 1).

El factor de riesgo más asociado con la mola hidatidiforme completa es la edad, ya que mujeres mayores de 40 años tienen un riesgo 5 a 10 veces mayor que mujeres jóvenes; sin embargo, dado que las mujeres jóvenes se embarazan más, el número de embarazos molares completos se da en mujeres menores de 35 años (1-4).

Las mujeres con embarazo molar previo tienen un riesgo del 1% de presentarlo nuevamente, esto es, 10 veces mayor en comparación con la población general. Si presentan un segundo embarazo molar el riesgo se aumenta entre del 15% al 18% (2-5).

En un estudio de casos y controles hecho con el fin de identificar factores de riesgo para embarazo molar completo se determinó que se aumenta el riesgo cuando se disminuye el consumo en la dieta de carotenos de origen animal, precursor de la vitamina A, lo que explicaría las diferencias geográficas de la mola hidatidiforme completa (1).



PATOGÉNESIS

El papel de los oncogenes en la patogénesis del embarazo molar y la neoplasia trofoblástica gestacional ha sido más estudiado en los últimos años. En la mola completa se ha descrito un aumento de la expresión de p53 y c-fms, así como una sobreexpresión de c-myc, c-erbB2, bcl-2, p21, Rb y MDM2, lo cual sugiere que esas oncoproteínas pueden ser importantes en la patogénesis de esta entidad (1,2).

La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto de la mola completa ha demostrado ser significativamente mayor que en la mola parcial y la placenta normal.

En la mola completa la sobreexpresión de EGFR y c-Erb-B3 se ha asociado significativamente con el desarrollo posmolar de una neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), lo que indica un papel importante en la patogenia de la entidad por parte de esta familia de oncogenes (1).

BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) representa un grupo de alteraciones de la gestación, generadas por anormalidades en el desarrollo del tejido trofoblástico con características biológicas y patológicas particulares, puesto que son lesiones en las cuales hay re-

presentación del genoma paterno, lo que las diferencia de los tumores no gestacionales. En las décadas pasadas ha habido un importante progreso en el conocimiento de la biología del trofoblasto humano y en la identificación de los genes expresados y reprimidos durante su desarrollo. Sin embargo, aún hoy no se conoce la fisiopatología y la etiología de la mayoría de las entidades de la ETG, excepción hecha de la mola hidatiforme (6)

Desde 1978 Szulman y Surti establecieron que las MHC tenían un cariotipo 46, XX, y sugirieron su origen androgenético (7). A partir de entonces, el análisis citogenético de la mola hidatiforme ha mostrado diferentes mecanismos de origen para la mola completa y para la mola parcial. En términos generales, el desarrollo de una mola hidatiforme se encuentra asociado con un exceso de información genética proveniente del padre (más de un complemento cromosómico haploide), considerándose que cuanto mayor es la relación entre genoma paterno/genoma materno mayor es la alteración trofoblástica.

MOLA HIDATIDIFORME COMPLETA (MHC)

Está bien establecido que las molas completas (MHC) son diploides y diándricas, es decir, que tienen dos complementos cromosómicos, ambos derivados del padre. En el 90% de los casos el complemento diploide surge de la fertilización de un óvulo vacío (que ha perdido el núcleo) por un espermatozoide que, una vez dentro del óvulo, duplica su material genético (fertilización monospermica); en el otro 10% se



originan por una fertilización dispérmica, es decir, por la fertilización simultánea de dos espermatozoides a un óvulo vacío. Una tercera opción, mucho más rara que las anteriores, es la fertilización de un óvulo vacío por un espermatozoide previamente diploide (1, 6) (Figura 1).

Es importante señalar que la formación de una MHC supone dos eventos anormales en el proceso de fertilización. El primero, la generación de un óvulo vacío, y el segundo, la obtención por cualquiera de los mecanismos señalados, de dos copias del genoma del espermatozoide. Cómo se genera un óvulo vacío es algo que no se ha esclarecido totalmente, pero una de las hipótesis más aceptadas es la de que se derive de la no disyunción completa de los cromosomas durante la meiosis, haciendo que todos los cromosomas queden en el cuerpo polar y ninguno en el óvulo que se fertilizará.

Investigaciones moleculares hechas en el ADN extraído de las vellosidades coriónicas han podido demostrar el origen uniparental de la MHC y se han podido corroborar las hipótesis posibles sobre su origen. En la mola de origen monospérmico, un solo alelo es detectado sobre todos los locus analizados, formando en este caso una mola homocigota. En cambio, en locus para los cuales el padre es heterocigoto, el tejido molar presenta dos diferentes alelos, en el caso del origen dispérmico, formando una mola heterocigota. Esta diferencia parece ser muy importante, pues se ha sugerido que las molas completas podrían presentar evoluciones diferentes dependiendo de su origen.

MOLA HIDATIDIFORME PARCIAL

La mola hidatiforme parcial (MHP) es causada por una triploidía diándrica, es decir, por la presencia de tres complementos cromosómicos, dos paternos y uno materno. Ésta se origina en el 90% de los casos por la fertilización de un óvulo normal por dos espermatozoides (fertilización dispérmica), y en el 10% de los casos, por la fertilización de un óvulo normal por un espermatozoide que luego duplica su material genético (fertilización monospérmica) (Figura 2). Usualmente, el complemento triploide es 69, XXY (58%), menos frecuentemente es 69, XXX (40%) y muy raramente, 69, XYY (2%) (1, 8). Aun cuando la mola triploide está asociada a una mayor supervivencia del embrión, comparada con la mola diploide, la triploidía es una de las más letales anomalías cromosómicas, encontrándose hasta en el 10% de los abortos espontáneos. En la mayoría de los casos de aborto espontáneo no molar el complemento haploide extra es de origen materno, originándose por la fertilización normal de un oocito diploide, embrión denominado triploide digénico. Estos fetos usualmente presentan severo retardo de crecimiento, con múltiples anomalías y una placenta pequeña, no molar.

IMPRONTA GENÓMICA

La hipótesis acerca del predominio de la información paterna como la causa de un concepto en el cual el trofoblasto crece desproporcionada-



mente a expensas del embrión, ha sido demostrada por experimentos en ratones androgenéticos o ginogenéticos construidos a través de la microtransferencia de pronúcleos masculinos o femeninos dentro de huevos enucleados. Los embriones androgenéticos (sólo genoma paterno) desarrollaron una placenta voluminosa hipertrófica similar a la de la MHC en humanos y sin presencia de embrión, mientras que los embriones ginogenéticos (sólo genoma materno) desarrollaron una placenta pequeña, atrófica, con la formación de un embrión. De estos experimentos se ha concluido que los genomas paterno y materno no son equivalentes y que ambos son requeridos para el desarrollo embrionario normal. No basta la presencia de genes en doble dosis (genoma diploide), es indispensable que uno sea materno y el otro paterno. En la MHC la hiperplasia de la placenta contrasta con la ausencia de desarrollo embrionario, lo cual sugiere que para el desarrollo del embrioblasto la contribución de genes derivados de la madre es necesaria. Lo opuesto es observado en el teratoma, un tumor ovárico originado partenogenéticamente de células germinales femeninas activadas. Éste muestra un desarrollo de tejidos característico de las tres capas germinales del embrión pero no de los componentes extraembrionarios. Ciertos genes maternos son requeridos para el desarrollo apropiado del embrión, mientras que los componentes extraembrionarios dependen de la presencia de genes paternos activos. Entonces, la relación entre los genomas paterno y materno es crítica en la determinación del desarrollo de ambos tejidos, embrionarios y extraembrionarios.

La diferencia en los genomas es el resultado de la expresión diferencial de los pares de genes en el embrión, dependiendo de su origen parental

durante el desarrollo temprano, un fenómeno conocido como *impronta genómica*. El modelo de la MHC ha posibilitado el conocimiento de la impronta genómica y su relación con el desarrollo embrionario.

La mayoría de los genes que sufren impronta se ubican en grupos que contienen islas de secuencias de dinucleótidos citosina y guanina (islas CpG). Las islas CpG localizadas en los grupos de genes de impronta son marcadas a través de metilaciones, formando regiones diferencialmente metiladas (DMR) en el cromosoma heredado del padre o en el cromosoma heredado de la madre, durante el desarrollo de los gametos. La metilación del ADN está asociada con el silenciamiento de la expresión del gen.

MOLA HIDATIDIFORME BIPARENTAL

La MH es considerada un desorden esporádico con riesgo de recurrencia del 1%. Sin embargo, a partir de 1999 se empezaron a describir casos de mujeres con alta frecuencia de recurrencia de MHC, y en el análisis molecular del tejido molar no se encontró exceso de información paterna, sino un equilibrio entre la información paterna y la materna, por lo cual se le denominó mola biparental (MBi). La herencia en estos casos es consistente con una forma autosómica recesiva, siendo el presunto gen implicado el responsable de mecanismos de impronta normal. Se ha considerado desde entonces que genes actuando sobre la regulación de la impronta en los oocitos o en los embriones antes de la implantación serían potenciales candidatos.



Estudios de ligamiento han mostrado que las mujeres que presentan estas MBI recurrentes son homocigotas para alteraciones en la región 19q13.42. En los últimos años varios genes que sufren impronta han sido identificados en mamíferos, y de éstos, algunos relacionados con el desarrollo de la placenta y el embrión. Por ejemplo, el locus PEG3/ZIM2. PEG3, homólogo del gen Peg3 en el ratón, es altamente expresado en placenta con silenciamiento del alelo proveniente de la madre (9). Igualmente, en las vellosidades de la placenta normal, el gen p57 es expresado del alelo materno tanto en el citotrofoblasto como en las células coriónicas. Este gen es un inhibidor de una proteína, ciclina dependiente de la kinasa, reguladora del ciclo celular. En la MHC, como podría esperarse, las células no expresan este gen, mientras que en la MHP su expresión sí es detectada (10).

La interrupción de la metilación del ADN en esas regiones específicas puede ser utilizada para diagnosticar a pacientes con alteraciones en la impronta genómica. Los datos actuales muestran metilación anormal en DMR maternos en la MBI. Más de un locus puede estar involucrado y los presuntos genes mutados posiblemente codificarán factores requeridos para el correcto establecimiento de las marcas de impronta en la línea germinal materna o para su mantenimiento después de la fertilización. La pérdida progresiva de la impronta materna en el trofoblasto hace que éste prolifere hacia el fenotipo molar (10). La elucidación de los genes involucrados en la MBI posiblemente también permitirá encontrar los mecanismos involucrados en patogénesis de la MH en general.

CLÍNICA

De acuerdo a características morfológicas, histopatológicas, y al cariotipo, clasificamos la mola hidatidiforme como completa o parcial (1, 2, 5) (Tabla 2).

MOLA HIDATIFORME COMPLETA

El síntoma y signo clínico más importante en el embarazo molar es el sangrado o manchado vaginal, que se presenta entre un 89 a 97% de las pacientes, esta patología se debe sospechar cuando encontramos una Beta-hCG mayor de 100.000 UI en embarazos tempranos. También, otro signo importante es una altura uterina mayor a la esperada para la edad gestacional, lo cual se produce por una amplia proliferación trofoblástica secundaria a un elevado nivel de Beta-hCG; esto ocurre en cerca del 50% de las pacientes. La ausencia de actividad cardíaca fetal ocurre a pesar del tamaño uterino francamente suprapúbico (excepto en embarazo gemelar con una mola y un embarazo normal) (1).

Antes los embarazos molares se diagnosticaban en el segundo trimestre (17 semanas en promedio), cuando presentan manifestaciones clínicas como sangrado vaginal; actualmente, con la ayuda del ultrasonido, los embarazos molares se diagnostican en el primer trimestre (1,5).

Los quistes tecaluténicos están presentes hasta en un 46% de los embarazos molares completos, y generalmente son mayores de 5 cm (6-12 cm), pero pueden verse hasta de 20 cm de diámetro. Estos quistes



suelen ser bilaterales, su contenido es serosanguinolento, y su aparición se explica por hiperestimulación ovárica de la β -hCG circulante. Aunque generalmente se presentan durante el embarazo molar, también se pueden ver luego de la evacuación del embarazo, y su resolución puede tardar hasta 8 semanas. La torsión de quistes tecaluteínicos o su ruptura sucede en el 1 a 2% de las pacientes (1).

La hiperémesis gravídica también es más frecuente en estos embarazos por niveles elevados de estrógenos, y se encuentra hasta en un 26 a 29% de las pacientes (1,5).

En pacientes con embarazo molar completo, igualmente, se ha identificado hipertiroidismo (7%) por estimulación excesiva de los niveles altos de β -hCG sobre la glándula tiroidea, inclusive se ha descrito tormenta tiroidea en el momento de la inducción anestésica para evacuación del embarazo molar; las complicaciones cardiovasculares y metabólicas de la tormenta tiroidea se pueden prevenir con el uso de β -bloqueadores (2).

Sin embargo, la presentación clínica y las características patológicas de una mola completa han cambiado en las últimas dos décadas. Así por ejemplo, en una serie de casos en el Centro de Enfermedades Trofoblásticas de Nueva Inglaterra, entre 1965 y 1975, con un promedio de edad gestacional de 16,5 semanas, la frecuencia del tamaño uterino excesivo era del 51%, anemia 54%, toxemia 27%, hiperémesis 26%, hipertiroidismo 7%, e insuficiencia respiratoria 2%; mientras que entre 1988 y 1993 la edad gestacional promedio en el momento del diagnóstico fue de 11,8 semanas; el tamaño excesivo del útero, la anemia,

la toxemia y la hiperémesis se detectaron en sólo el 28%, 5%, 1% y 8% de las pacientes, respectivamente, y ninguna presentó hipertiroidismo clínico o insuficiencia respiratoria. Esto significa que con la disponibilidad de pruebas sensibles para detectar β -hCG y la ecografía temprana, el diagnóstico se realiza más temprano, en el primer trimestre (1).

Teniendo en cuenta lo anterior, a toda paciente con diagnóstico de embarazo molar debemos descartarle potenciales complicaciones médicas como anemia, toxemia, o hipertiroidismo; por lo tanto, se debe practicar un examen físico completo y pruebas de laboratorio, incluyendo la determinación del grupo sanguíneo, hemoglobina, hematocrito, y evaluar función tiroidea, hepática y renal. También se deben efectuar estudios en búsqueda de enfermedad metastásica, como radiografía de tórax y ecografía hepática.

Las características morfológicas macroscópicas de la mola completa son un aspecto vesicular descrito como imagen en racimo de uvas, mientras que las características histopatológicas son generalizadas y consisten en inflamación de las vellosidades coriónicas, hiperplasia trofoblástica difusa y marcada atipia difusa en el sitio de implantación del trofoblasto (Figura 3).

MOLA HIDATIDIFORME PARCIAL

La presentación clínica del embarazo molar parcial es similar a la de un aborto incompleto dado por sangrado genital y dolor tipo cólico en hipogastrio; de hecho, el diagnóstico, en su gran mayoría, se realiza en



el estudio histopatológico. En esta patología se puede encontrar tejido fetal porque hay información genética materna y paterna. El excesivo crecimiento uterino es poco frecuente (3,7%); así mismo, los quistes tecaluteínicos, el hipertiroidismo y la hiperémesis gravídica, rara vez se ven en ellos, y la elevación en los niveles de β -hCG no es tan importante (1).

Las características histopatológicas del embarazo molar parcial incluyen vellosidades coriónicas edematizadas de diferentes tamaños, hiperplasia trofoblástica focalizada, leve atipia en el sitio de implantación del trofoblasto, trofoblasto festoneado, vellosos, con prominente estroma, e inclusiones trofoblásticas (1).

DIAGNÓSTICO DE EMBARAZO MOLAR

Gonadotropina coriónica humana

Niveles elevados por encima de lo esperado para la edad gestacional de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana se encuentran en el embarazo molar completo pero no siempre en el parcial, por lo que no es una prueba específica para embarazo molar y tiene un valor limitado. Es útil para el seguimiento y un valor elevado está relacionado con el volumen trofoblástico; es así como, una paciente con niveles muy elevados de esta hormona, tiene mayor riesgo de desarrollar posteriormente una neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) (1,2,11).

Ultrasonografía

El ultrasonido ha contribuido al diagnóstico precoz del embarazo molar. Este método es más sensible para diagnosticar embarazo molar completo, ya que presenta una característica ecográfica que se deriva de la tumefacción de las vellosidades coriónicas y se conoce con el signo de lluvia de nieve (1) (Figura 4).

En el diagnóstico del embarazo molar parcial se han descrito dos signos ecográficos; uno es la degeneración quística focal de la placenta, y el segundo, una relación entre el diámetro transversal y antero-posterior del saco gestacional mayor de 1,5 (VPP 87%). Actualmente es muy raro ver embarazos molares parciales avanzados donde se identifique placenta con degeneración quística o feto hidrópicos y/o con malformaciones congénitas (1).

Inmunohistoquímica y genética

El uso de la inmunohistoquímica en la expresión de un gen materno conocido puede ser útil para identificar la presencia de una copia funcional en un embarazo molar parcial, y la ausencia de él, en un embarazo molar completo (1,12).

Así por ejemplo, el gen CDKN1C materno se expresa en la placenta normal, citotrofoblasto vellosos, mesénquima de las vellosidades y trofoblasto intervilloso; por lo tanto, la inmunohistoquímica es positiva en molas parciales y no en completas. La concordancia en el estudio de



inmunohistoquímica fue del 100%, esto demuestra la confiabilidad de la técnica en el diagnóstico diferencial en el embarazo molar (1,12,13).

El gen PHLDA2 (de origen materno) o la proteína p57, se expresan en los núcleos y en el citotrofoblasto de molas parciales (triploides) o abortos hidrópicos (diploides), pero no en molas completas, por lo tanto la inmunohistoquímica es positiva para p57 y PHLDA2 en mola hidatiforme parcial.

Tratamiento

Una vez hecho el diagnóstico, debe evaluarse el paciente con el fin de descartar condiciones médicas asociadas que pueden desencadenar las complicaciones ya mencionadas, en el momento de la evacuación molar. Es así como debemos evaluar la presencia de anemia significativa, preeclampsia, hipertiroidismo o desequilibrio hidro-electrolítico (1,11).

Para pacientes sin deseo de fertilidad en el futuro, la histerectomía es una opción que elimina el riesgo de invasión local pero no el de metástasis, y en el mismo acto quirúrgico se pueden drenar los quistes tecaluteínicos si son importantes (1).

Si no hay paridad satisfecha, el tratamiento de elección es el legrado por aspiración de la cavidad uterina; la evacuación se puede realizar independientemente del tamaño del útero, y debe ir seguida de legrado uterino instrumental para confirmar la evacuación completa del tejido trofoblástico (1,11).

Durante la dilatación del cuello del útero se puede ver un sangrado uterino importante pero que en general disminuye significativamente una vez se ha iniciado la evacuación por succión e iniciado la oxitocina intravenosa; además, para úteros cuyo tamaño es mayor a 14 semanas el masaje uterino se recomienda con el fin de estimular la contracción del miometrio (1,23).

Las pacientes que son Rh negativo deben recibir inmunoglobulina anti D en el momento de la evacuación uterina, porque el trofoblasto expresa factor Rh y se corre el riesgo de sensibilización materna.

Seguimiento

Después de la evacuación molar las pacientes deben seguirse cuidadosamente para descartar el desarrollo posterior de una neoplasia trofoblástica gestacional (NTG); aproximadamente, del 18 al 28% de las pacientes con mola completa desarrollarán una neoplasia persistente, mientras que en el embarazo molar parcial el riesgo de persistencia de NTG es del 2 al 4% (1).

Es importante hacer hincapié en el uso de un método anticonceptivo confiable durante todo el período de seguimiento, ya que esto disminuye la posible confusión que surge en la interpretación de aumento de β -hCG en una paciente que no ha estado utilizando un método anticonceptivo confiable. El dispositivo intrauterino (DIU) no se debe insertar antes de la remisión de la β -hCG debido al riesgo de perforación del útero si el tumor está presente (1,2,11).



MOLA HIDATIDIFORME FAMILIAR

Aunque la mayoría de los embarazos molares son esporádicos, un síndrome familiar de mola hidatiforme recurrente ha sido descrito. La mola hidatidiforme familiar (MHF) fue reportada por primera vez en 1980, y ha sido descrita en un número limitado de familias de Asia y de descendientes europeos, afectando a las mujeres de estas tribus, las cuales tienen una historia reproductiva de pocos o ningún embarazo normal (1).

La MHF ha sugerido que el trastorno se encuentra en un solo gen, teniendo un patrón de herencia autosómico recesivo, lo cual está aún más apoyado al encontrar consanguinidad hasta en el 50% de las familias afectadas (1).

Mola invasora (MI)

Entidad que proviene de la mola hidatidiforme; la definen el crecimiento trofoblástico excesivo y su capacidad invasora local, con una penetración extensa por los elementos trofoblásticos, que incluyen vellosidades completas, en el miometrio e incluso hasta el peritoneo, parametrios y cúpula vaginal adyacente. Las metástasis a distancia son excepcionales (15).

Su incidencia exacta es desconocida; en algunos estudios es del 8 al 6% de las molas. No se puede realizar su diagnóstico con la simple evacuación del útero, y dado el tratamiento conservador, no se cuenta muchas veces con el estudio patológico para la realización del diag-

nóstico; la ecografía vaginal o abdominal no siempre permite hacer el diagnóstico de invasión. Por su capacidad de invadir el miometrio puede ser confundida con un coriocarcinoma, a pesar de que su grado de malignidad es menor (18).

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL (NTG)

Para descartar el desarrollo de NTG, las pacientes se siguen luego de la evacuación molar con niveles de β -hCG semanales hasta obtener tres valores normales consecutivos. Antes a las pacientes con embarazos molares se les hacía seguimiento mensual con β -hCG hasta por seis meses (1,15,17).

En el año 2002 la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estableció nuevos criterios para el diagnóstico de neoplasia persistente después de un embarazo molar: cuatro o más mediciones de β -hCG que muestran una meseta en los valores a lo largo de un período de al menos tres semanas, un aumento en el nivel de β -hCG del 10% o mayor en tres o más mediciones durante un período de al menos dos semanas, la presencia de coriocarcinoma en el diagnóstico histopatológico, la persistencia de niveles detectables de β -hCG seis meses después de la evacuación de una mola o la evidencia de metástasis; con cualquiera de ellos se establece el diagnóstico de neoplasia persistente (1).

Los factores demostrados como predictores para desarrollar NTG en mola completa son niveles de β -hCG mayores de 100.000, la presencia



de grandes quistes tecaluteínicos (mayores de 6 cm) y una altura uterina mayor de la esperada para la edad gestacional (4 cm por encima de la altura uterina esperada para la edad gestacional por amenorrea). En mola parcial no se han identificado factores predictores para desarrollar NTG (11,15,17,18).

Es así como la tasa de invasión uterina en pacientes con estos factores predictores (signos de proliferación trofoblástica) fue de 31%, en comparación con el 3,4% entre las pacientes sin estos hallazgos, y la tasa de metástasis fue de 8,8% en comparación con 0,6%. La incidencia de neoplasia trofoblástica gestacional en un embarazo molar completo no se ha visto afectada al realizar el diagnóstico y tratamiento precoces (mola completa) (2,19).

La última clasificación de la neoplasia trofoblástica gestacional, según la FIGO, se realizó en el año 2000 (20) (Tabla 3).

A pacientes con diagnóstico de NTG, además de los estudios ya practicados para evaluar función renal, hepática y tiroidea, deben realizarse estudios de extensión como radiografía de tórax, ecografía hepática, TAC de cráneo y punción lumbar (relación β -hCG LCR : suero > 1:60 es sugestivo de compromiso de SNC), con el fin de evaluar la extensión del tumor a órganos distantes, estadificarlos y brindar el tratamiento adecuado (2,15,16) (Figura 5).

Varios investigadores han informado que la quimioterapia profiláctica en el momento de la evacuación molar reduce el riesgo de NTG posterior. Un estudio prospectivo aleatorizado, de Kim y colaborado-

res, demostró que la quimioterapia profiláctica redujo la incidencia de neoplasia posmolar del 47% al 14% en pacientes con embarazo molar completo y con factores de riesgo para NTG. En pacientes con mola completa y sin factores de riesgo no hubo variación en la incidencia de NTG al utilizar quimioterapia profiláctica (1).

Coriocarcinoma

Es el carcinoma del epitelio coriónico, una forma extremadamente maligna de tumor trofoblástico. Es un tumor anaplásico epitelial puro, que por su crecimiento y metástasis se comporta como un sarcoma. El 50% de los coriocarcinomas provienen de un mola hidatiforme; el restante 50%, de cualquier otro tipo de embarazo. Macroscópicamente es una masa de color rojo o violeta, friable, de crecimiento rápido, que invade el músculo uterino y los vasos sanguíneos, con producción de hemorragia y necrosis. Puede afectar el endometrio, ocasionando hemorragia e infección; si lesiona el miometrio puede afectar hasta la serosa, haciéndose evidente como nódulos oscuros e irregulares. De manera característica el coriocarcinoma presenta ausencia del patrón vellositario, a diferencia de la mola hidatiforme o la mola invasora. Las metástasis se desarrollan de manera temprana, con mayor frecuencia por vía hematogena. Los sitios más frecuentes son el pulmón (75%) y la vagina (50%); le siguen la vulva, los riñones, el hígado, los ovarios, el encéfalo y el intestino (16).



Se ha propuesto clasificar a las pacientes en grupos de riesgo bajo y alto, para realizar la quimioterapia adecuada (18).

Tumor trofoblástico del sitio placentario (TTSP)

Es una variante rara del coriocarcinoma, que consiste en trofoblasto intermedio. Rara vez el tumor trofoblástico se desarrolla en el sitio de implantación de la placenta, luego de un embarazo normal o de un aborto.

Macroscópicamente puede verse como un nódulo polipoide hacia la cavidad endometrial que infiltra miometrio y serosa. Es característico de este tumor el predominio de células citotrofoblásticas, y en inmunohistoquímica se encuentran muchas células productoras de prolactina y pocas de gonadotropinas, por lo cual la producción de β -hCG es variable o ausente. Tiende a quedarse confinado al útero, con emisión de metástasis de manera tardía en su evolución. En contraste con los otros tumores trofoblásticos, es relativamente insensible a la quimioterapia (21).

El estudio histopatológico es necesario para la realización del diagnóstico. El curso clínico es variable, pero una vez diagnosticado, se recomienda la histerectomía. Esta patología puede cursar con síndrome nefrótico (16).

Enfermedad metastásica

Se presenta en el 4% después de la evacuación del útero, y se debe sospechar coriocarcinoma. Los sitios de metástasis son: pulmones (80%), vagina (30%), pelvis (20%), hígado (10%), encéfalo (10%), bazo, riñón y tracto digestivo (menor al 5%) (16).

En la clínica se encuentra hemorragia vaginal, hemoperitoneo por perforación uterina, subinvolución uterina, quistes tecaluteínicos, β -hCG aumentada, metástasis vaginal o pulmonar; frecuentemente la muerte sobreviene por hemorragias. Cuando hay metástasis a hígado el paciente puede cursar con ictericia obstructiva, cuyo manejo es el drenaje de la vía biliar y quimioterapia (16,22).

Los pacientes con metástasis al sistema nervioso central tienen uno de los peores pronósticos, con tasas de supervivencia variables según el centro. No se recomienda la cirugía primaria, sino quimioterapia con metotrexate intracraneal y en ocasiones combinado con dexametasona (21).

Tratamiento

Actualmente para el tratamiento del tumor trofoblástico gestacional se emplean el metotrexate y otros agentes citotóxicos como la actino-



micina D, con éxito considerable. La tasa global de curación del tumor trofoblástico gestacional persistente es del 90%. En enfermedad no metastásica y con factores de buen pronóstico la tasa de curación es de casi el 100%. El tratamiento del tumor trofoblástico persistente se basa en la clasificación de los factores con pronóstico de bajo y alto riesgo (16,19,21).

La curación de las mujeres de bajo riesgo en general se ha logrado luego de la monoquimioterapia, inicialmente con metotrexate, y en caso de resistencia o contraindicación, la actinomicina D. Para la enfermedad metastásica de bajo riesgo se ha utilizado el esquema biconjugado con actinomicina D – metotrexate; si hay resistencia se utiliza el esquema tri-conjugado con actinomicina D - metotrexate – ciclofosfamida (MAC). El tratamiento eficaz para el tumor trofoblástico del sitio placentario se desconoce; se plantea la histerectomía como manejo óptimo. La radioterapia se utiliza en caso de metástasis cerebrales y hepáticas, junto con la quimioterapia, y en caso de metástasis vaginales sangrantes que no responden a otros manejos (16,21).

El riesgo de recaída de la NTG es de alrededor del 3%, y la mayoría ocurre en el primer año de seguimiento (16,21). Entre los efectos secundarios de la quimioterapia se encuentran: náuseas, vómito, mucositis severa, depresión y alopecia.

En cuanto a la fertilidad, en general no es afectada por estos agentes quimioterapéuticos, pues hasta el 83% de las pacientes tienen éxito en embarazarse después del tratamiento. El período menstrual generalmente se reanuda a los 2 a 6 meses de terminar el tratamiento. Aunque, es posi-

ble en caso de las mujeres mayores que entren en menopausia ya que el régimen etopósido, metotrexate, actinomicina / ciclofosfamida, oncovine (EMA / CO) acelera la menopausia tres años aproximadamente (21).

Sin embargo, a las pacientes se les debe aconsejar no quedar en embarazo durante el primer año luego de finalizar la quimioterapia, esto con el fin de evitar el potencial riesgo teratogénico del tratamiento, y para prevenir la confusión entre un nuevo embarazo y la recaída de la enfermedad como causa de aumento en la β -hCG (1, 15, 19).

QUIMIOTERAPIA

Monoquimioterapia

Se han logrado tasas de remisión equivalentes y excelentes en el tratamiento de la NTG no metastásica y de bajo riesgo mediante quimioterapia con un solo agente:

- Metotrexate (MTX): 20-25 mg IM/día por 5 días cada 7 días
- Actinomicina D (ACT D): 10-12 mcg/kg IV/día por 5 días cada 7 días
- MTX 1 mg/kg IM días 1, 3, 5, 7 + Ác. folínico 0,1 mg/kg días 2, 4, 6, 8 cada 7 días (16, 21).

Se mide la concentración sérica de β -hCG una vez a la semana después de cada ciclo de quimioterapia y la curva de regresión de la β -hCG ser-



virá como base para identificar la necesidad de tratamiento adicional; se continúa quimioterapia hasta que la β -hCG sea normal. Se considera remisión de la enfermedad si se obtienen tres títulos de β -hCG semanales consecutivos en límites normales. Se debe mantener anticoncepción sostenida durante todo el tratamiento quimioterapéutico (21).

Se administra un segundo ciclo de quimioterapia bajo las siguientes condiciones si la concentración de β -hCG establece una meseta durante más de tres semanas consecutivas o empieza a incrementarse de nuevo, o si la concentración de β -hCG no disminuye en 1 log dentro de los 18 días siguientes a la terminación del primer tratamiento; y si los leucocitos $> 3.000/\text{mm}^3$, PMN $>1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$; y BUN, SGPT, SGOT son normales (16,21):

QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Tratamiento triple (MTX, ACT-D, clorambucil)

El régimen EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina, ciclofosfamida y vincristina)

El tratamiento triple con MTX, Act-D y ciclofosfamida (MAC) es suficiente (16,21).

Duración del tratamiento

Hasta que la paciente logre tres concentraciones normales y consecutivas de β -hCG. Una vez logradas las concentraciones normales, se

administrarán por lo menos dos ciclos adicionales de quimioterapia para reducir el riesgo de recaída (1,14).

Pronóstico

La enfermedad trofoblástica maligna tiene un pronóstico muy bueno. En la NTG con factores de mal pronóstico, la curación es del 45 al 65% (2).

Para cualquier embarazo posterior es prudente obtener una ecografía en el primer trimestre para confirmar un desarrollo gestacional normal, hacer una revisión histológica concienzuda de la placenta o de los productos de la concepción, y una medición de la β -hCG seis semanas después de terminar el embarazo para excluir la presencia de una neoplasia trofoblástica oculta (1).

La enfermedad trofoblástica gestacional es una condición clínica que depende de factores geográficos, culturales y diferencias en el comportamiento, por lo cual no es sorprendente que existan algunas diferencias en los enfoques terapéuticos en las diferentes regiones del mundo; lo importante es que las líneas de manejo deben estar acordes con el tipo de presentación clínica, enmarcadas en lo que se conoce hasta la actualidad y sobre todo lideradas por especialistas con experiencia suficiente (22).



REFERENCIAS

1. **Elizabeth I, Donald P, Colleen F, Ross S.** Gestational Trophoblastic Disease. *Clinical Obstet Gynecol* 2007; 50(1): 112-122.
2. **Sarah N, Michael J.** Gestational trophoblastic neoplasia management: an update. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(5): 486-491.
3. **Aragón ME.** Neoplasias trofoblásticas gestacionales. En: Nãñez H, Ruiz AI. Texto de Obstetricia y Perinatología. Bogotá: Litocamargo; 2001. p. 251-269.
4. **Stephen J.** Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best practice and research* 2003; 17(6): 837-847.
5. **Berkowitz RS, Goldstein DP.** Molar Pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360(16): 1639-1645.
6. **Shih IM, Kurman RJ.** Molecular Basis of Gestational Trophoblastic Diseases. *Current Molecular Med* 2002; 2: 1-12.
7. **Surti U, Szulman AE, O'Brien S.** Complete (Classic) Hydatidiform Mole with 46, XY Karyotype of Paternal Origin Hum. *Genet* 1979; 51: 153-155.
8. **Bifulco C, Johnson C, Hao L, Kermalli H, Bell S, Hui P.** Genotypic Analysis of Hydatidiform Mole: An Accurate and Practical Method of Diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 445-451.
9. **Van den Veyver IB, Al-Hussaini TK.** Biparental hydatidiform moles: a maternal effect mutation affecting imprinting in the offspring. *Human Reproduction* 2006; 12(3): 233-242.
10. **Devriendt K.** Hydatidiform mole and triploidy: the role of genomic imprinting in placental development. *Human Reproduction Update Advance* 2005; 11(2): 137-142.
11. **Hancock B W., Tidy JA.** Current Management of Molar Pregnancy. *J Reprod Med* 2002; 47(5): 347-354.
12. **Matsuda T.** Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best practice and research* 2003; 17(6): 827-836.
13. **Singer G, Kurman R, McMaster M, Shih I.** HLA-G Immunoreactivity Is Specific for Intermediate Trophoblast in Gestational Trophoblastic Disease and Can Serve as a Useful Marker in Differential Diagnosis. *Am J of Surg.* 2002; 726: 914-920.
14. **Sivanesaraatnam V.** Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. *Best practice and research* 2003; 17(6): 925-942.
15. **Hurteau J.** Gestational Trophoblastic Disease: Management of Hydatidiform Mole. *Clin Obstet Gynecol.* 2003; 46(3): 557-569.
16. **Disaia P.** Clinical Gynecologic Oncology. 6a ed. Madrid: Mosby; 2002: 185-210.
17. **Berek JS.** Enfermedad trofoblástica gestacional. 12a ed. Nueva York: McGraw-Hill Interamericana; 1997:1261-1282.
18. **Lurain J.** Advances in Management of High-Risk Gestational Trophoblastic Tumors. *The Journal of Reprod Med* 2002; 47(6): 451-459.
19. **Nga-Yin A.** Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best practice and research* 2003; 17(6): 84-868.
20. **Barry W.** Staging and classification of gestational trophoblastic disease. **Best practice and research** 2003; 17(6): 869-883.
21. **Wong L, Ngan H, Cheng D et al.** Methotrexate Infusión in Low-risk Gestational Trophoblastic Disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(6): 1579-1582.
22. **Sasaki S.** Clinical presentation and management of molar pregnancy. *Best practice and research* 2003; 17(6): 885-892.





Tabla 1

Incidencia de la ETG

Incidencia de la mola hidatidiforme y coriocarcinoma			
País	Incidencia x 100.000		Coriocarcinoma % de M. H.
	Mola hidatidiforme	Coriocarcinoma	
EE. UU.	66,1	2,2	3,3
Japón	214,6	12,1	5,6
Malasia	136,5	12,5	9,2
Paraguay	22,9	2,3	10
Incidencia de la mola hidatidiforme en Colombia			
Autor	Año	Hospital	Indicador
Barros	1988	Antioquia	47 casos (19 meses)
Zúñiga	1986	HSJD - Cali	1 x 631 embarazos
Aragón	1989	IMI - Bogotá	1 x 300 partos
Aragón	1998	IMI - Bogotá	1 x 400 partos
Estudio Bogotá	2005	INS - U. Nal. - IMI	3,75 x 1.000 embarazos

Tabla 2

Clasificación de la mola hidatidiforme

Aspectos de las mola hidatidiforme		
Característica	Mola completa	Mola parcial
Macroscópica	Racimo de uvas	Parece un aborto incompleto
Mecanismo	Fertilización de un huevo vacío	Oocito normal fertilizado por dos espermatozoides
Tejido fetal o embrionario	Ausente	Presente
Tumefacción hidatiforme de las vellosidades coriónicas	Difusa	Focal
Hiperplasia trofoblástica	Difusa	Focal
Escalonamiento de las vellosidades coriónicas	Ausente	Presente
Inclusiones trofoblásticas del estroma	Ausente	Presente
Atipia trofoblástica	Presente	Ausente
Cariotipo	46 XX (90%); 46 XY	Triploide (90%) = 69 XXY, 69 XXX, 69 XYY
HCG	++++	+
Fosfatasa alcalina placentaria	+	++++
Pronóstico	Malignización 20%, quistes tealuteinicos 30%, hipertiroidismo 5%	Malignización menor al 10%, menores complicaciones médicas



Tabla 3

Sistema de clasificación del estadio anatómico para el tumor trofoblástico gestacional

Clasificación de la neoplasia trofoblástica gestacional, FIGO 2000	
Estadio I. Pacientes con enfermedad confinada al útero	
Estadio I A	Enfermedad confinada al útero sin factores de riesgo
Estadio I B	Enfermedad confinada al útero con un factor de riesgo
Estadio I C	Enfermedad confinada al útero con dos factores de riesgo
Estadio II. Pacientes con enfermedad que se extiende fuera del útero pero que se limita a los órganos genitales (anexos, vagina, ligamentos anchos, parametrios)	
Estadio II A	Sin factores de riesgo
Estadio II B	Con un factor de riesgo
Estadio II C	Con dos factores de riesgo
Estadio III. Paciente con enfermedad que se extiende hasta los pulmones, con o sin afección conocida de órganos genitales. Presencia de lesiones pulmonares en la radiografía de tórax.	
Estadio III A	Sin factores de riesgo
Estadio III B	Con un factor de riesgo
Estadio III C	Con dos factores de riesgo
Estadio IV. Paciente con enfermedad avanzada, todos los otros sitios de metástasis (cerebro, hígado, riñón o tubo digestivo). Categoría de peor riesgo, tumor será probablemente resistente a la quimioterapia.	
Estadio IV A	Sin factores de riesgo
Estadio IV B	Con un factor de riesgo
Estadio IV C	Con dos factores de riesgo



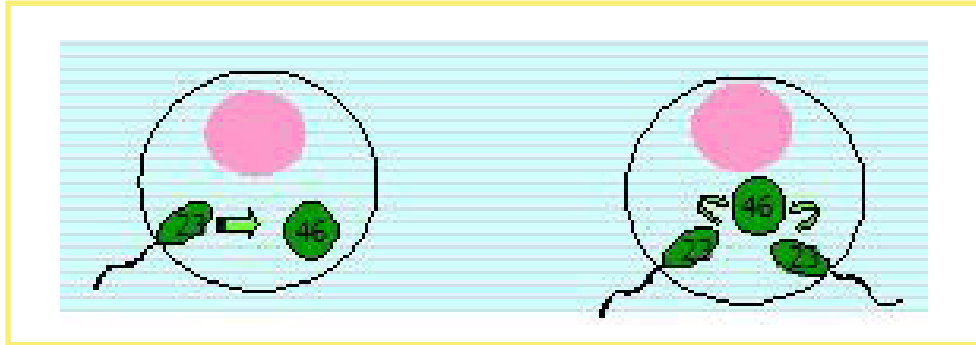


Figura 1

MHC: mecanismos para la diploidia diándrica: a. monospermica b. dispérmica (CA florido).

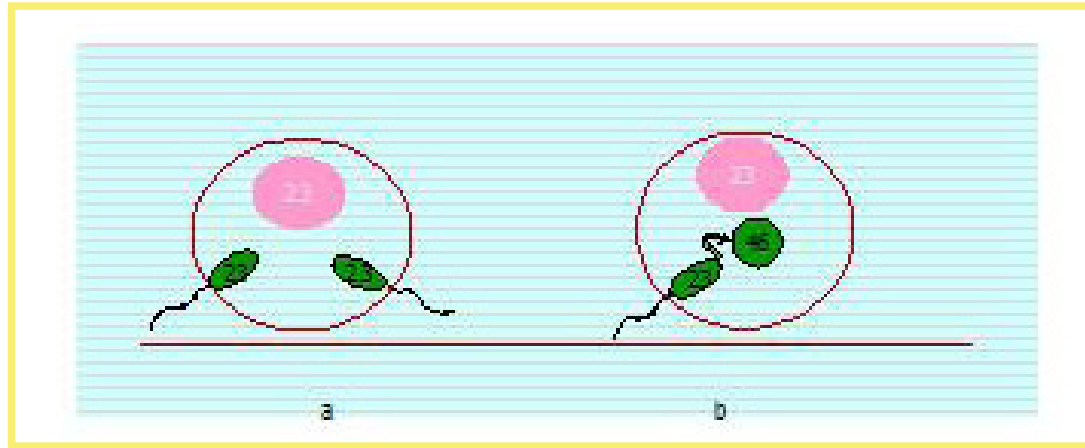


Figura 2

MHP: mecanismos para la triploida diándrica a. dispérmica b. monospérmica (CA florido)



Figura 3

- a. Mola hidatidiforme completa: material vesicular. b. Mola hidatiforme completa: vellosidad molar con cisternas e hiperplasia trofoblástica.

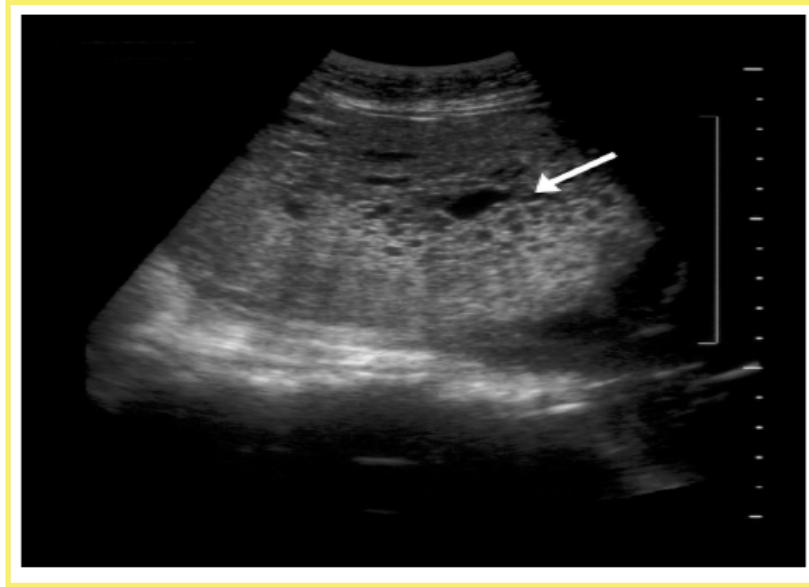


Figura 4

Imágen ecográfica de mola completa (signo de lluvia de nieve).





Figura 5

Metástasis pulmonar de NTG (Estadio III)

