



Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas.

Primera Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal.

## Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Revisión Bibliográfica.

### **Autores:**

Msc.Sandra Huerta González<sup>1</sup>, Msc.Luis Norberto Díaz González<sup>2</sup>, Msc.Yoliaris Mourlot Morales<sup>3</sup>

1.Master en urgencias médicas en atención primaria de salud

Especialista de primer grado en Medicina General Integral, Profesora Asistente ELACM

2.Master en urgencias médicas en atención primaria de salud

Especialista de primer grado en Medicina General Integral, Profesora instructor Facultad Miguel Enríquez

3.Master en atención integral a la mujer

Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia Profesora Instructor Facultad Miguel Enríquez

### **Resumen:**

Se realizó una revisión bibliográfica sobre Gestational Trophoblastic Diseases y se utilizó la página Web de Infomed en su dirección: <http://www.infomed.sld.cu>, en ella se utilizó Los esenciales: Pubmed, con la dirección:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrezquery.fcgi>, y las palabras claves: Gestational Trophoblastic Diseases del total de 79 referencias bibliográficas encontradas, se seleccionaron las citas publicadas en los últimos 3 años (11 referencias). En la revisión bibliográfica se trataron los diferentes entidades que se agrupan en la enfermedad trofoblásticas gestacional dadas por la mola hidatiforme parcial, la mola completa, la invasiva y el coriocarcinoma, así como los aspectos morfológicos de las mismas.

Palabra clave: Enfermedad trofoblástica gestacional, mola hidatiforme.

### **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad trofoblástica gestacional es conocida desde la antigüedad. Se sabe que Hipócrates (hace más de 2500 años), fundamentado en su teoría de los cuatro humores, describió la mola hidatiforme como una hidropesía o retención de líquidos en el útero y se la atribuyó al agua insalubre. (1)

Oribasius (320-400) y Aetius de Amida (siglo V) también describen reportes de embarazos molares. (2)

Entre 1593 y 1674 Nikolaas Tulpius de Ámsterdam dio la primera descripción exacta de un embarazo molar. (3)

Se conoce con el nombre de enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) a un conjunto de procesos benignos y malignos poco habituales, derivados de una proliferación anormal del trofoblasto de la placenta humana (hiperplasia) y del genoma paterno, con una contribución materna ocasional; incluye la mola hidatiforme completa invasiva o no, la mola parcial y los tumores trofoblásticos gestacionales, coriocarcinoma y tumor del lecho o sitio placentario (TSP) (4). Es extremadamente raro hallar trastornos similares en otras especies diferentes a la humana. Estas enfermedades se consideran peculiares, ya que el producto de la concepción a partir del cual se originan, es genéticamente extraño al anfitrión materno.

La ETG representa un espectro único de patologías interrelacionadas con el denominador común de una hipersecreción de gonadotropina coriónica (hCG), que constituye un marcador tumoral sensible que se correlaciona bien con la progresión y persistencia de la enfermedad, excepto el TSP que produce lactógeno placentario (hPL) (2), con tendencias variables a la invasión local y a las metástasis y se encuentra entre las raras enfermedades que se pueden curar, incluso en casos de extensa diseminación (4).

La mola hidatiforme es un producto de la concepción 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».

El término diagnóstico enfermedad trofoblástica de la gestación (ETG) incluye entidades diversas que tienen en común la proliferación del trofoblasto (1-5). Las más frecuentes, las lesiones molares, no son tumores (5) y en cambio si lo son, aquellas que confrontamos más esporádicamente; p. ej.: el coriocarcinoma (5) o el tumor trofoblásticoepitelioide (5) o aquellos que se originan del sitio de implantación placentaria (7). Por otra parte, hay lesiones que se consignan aparte, y que aunque no son neoplasias, se consideran proliferaciones del trofoblasto intermedio bien sea criónico o extravellositario. Es el caso de la reacción exagerada y del nódulo del sitio de implantación placentaria.

Estas diferencias pueden atribuirse a una histogénesis diferente dependiendo de que la lesión se origine en el citotrofoblasto, en el trofoblasto intermedio o en el sincitiotrofoblasto. Tienen considerables diferencias epidemiológicas (5-8), pueden presentar o no anomalías cromosómicas, y su expresión inmunohistoquímica es también variable (5). Como es lógico, esta diversidad tiene implicaciones clínicas aunque el marcador serológico por excelencia, la fracción fi de la gonadotropina humana (fi-hCG) tiene valor diagnóstico y/o de control evolutivo en todas las variedades de ETG.

No sorprende por tanto, que con la incorporación de entidades de reconocimiento relativamente reciente y las posibilidades de sospechar el diagnóstico más tempranamente mediante la ecografía (9,10), la resonancia magnética (5) y marcadores serológicos más sensibles (4,5), se hayan planteado nuevos esquemas terapéuticos (11) y una actualización de su estadificación (12). Se trata de situaciones en las cuales el médico especialista debe actuar con prontitud y con conocimiento de causa para optimizar el tratamiento y dictaminar racionalmente sobre el pronóstico. Debe igualmente tomarse en cuenta, que en algunos casos no

puede emitirse un dictamen concluyente sin el estudio minucioso de fragmentos tisulares representativos de la lesión y en ocasiones resulta indispensable disponer del útero resecado (1,5,12).

La frecuencia de aparición es de un caso cada 2.000 embarazos. Prácticamente el 100% de los casos se curan totalmente, ya que las células que lo forman son muy sensibles al tratamiento médico y también se preserva la capacidad reproductiva.

En el año 2009 la tasa de mortalidad materna por trastornos placentarios fue de 2,3(6) esta cifra no es elevada pero teniendo en cuenta la importancia que tiene el programa materno –infantil para nuestro sistema nacional de salud se realiza esta revisión bibliográfica.

**OBJETIVOS.**

**Objetivo General:**

Realizar una revisión bibliográfica de la fisiopatología de la enfermedad trofoblástica

**Objetivos específicos:**

- 1.- Identificar los principales tópicos relacionados con este tema tratados en la bibliografía revisada.
- 2.- Mencionar las principales características clínicas y anatomopatológicas de la enfermedad trofoblástica.

Se localizaron también mediante Pubmed los resúmenes de los trabajos que estaban presentes y se procedió a analizar los mismos, para poder identificar los principales temas tratados en los artículos, así se encontraron los resultados que se muestran en las tablas.....

Tabla 1. Comportamiento de los artículos científicos sobre la enfermedad trofoblástica en los últimos 3 años

Año	Total de artículos	%
2007	19, 1	
2008	19, 1	
2009	19, 1	
2010	327,3	
2011	9, 1	
2012	4	
36,4		
Total		11

Tablas 2. Principales tópicos tratados en la bibliografía revisada relacionados con la enfermedad trofoblástica

Temas	No	%
Epidemiología de la mola Hidatiforme	2	18,3
Estudio de la enfermedad trofoblástica	5	45,5
mola Hidatiforme completa	1	9,1
mola Hidatiforme parcial	1	9,1
Estudios experimentales		218,3

## DESARROLLO

La enfermedad trofoblástica del embarazo constituye un espectro de tumores y procesos pseudotumorales que se caracterizan por la proliferación del tejido trofoblástico asociado al embarazo con comportamientos potencialmente malignos. (1)

### Histogénesis

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) incluye entidades que en su mayoría no se consideran tumores, en contraste con aquellas que aunque menos frecuentes, presentan rasgos propios de una lesión neoplásica. Se consideran producto de una fertilización anormal y existen evidencias de que su histogénesis está muy probablemente vinculada a su origen en diversos tipos de trofoblasto. El trofoblasto de las vellosidades coriales da origen a la mola hidatiforme y al coriocarcinoma; ha sido motivo de estudio desde hace muchos años. En cambio, el trofoblasto "extravellositario", originalmente denominado como "X" por su origen incierto (¿materno o fetal?) se ha clarificado más recientemente y se sabe hoy en día que corresponde a trofoblasto no vellositario. Cuando estas células proliferan presentan características arquitecturales y citológicas diversas, al igual que diferentes inmunofenotipos y también expresiones génicas propias. Conviene por tanto de una manera resumida, presentar las diferencias entre estos tipos celulares. (7)

Tipos de trofoblasto

Características histológicas

A. Trofoblasto prevellositario

Trofoblasto mononucleado, también denominado sincitiotrofoblasto primitivo. No forma parte del revestimiento vellositario. El patrón es dimorfo, similar al coriocarcinoma.

B. Citotrofoblasto

Células epiteliales pequeñas, poligonales u ovoides, uniformes, mononucleadas y con citoplasma claro y granular. Los bordes celulares aparecen bien delimitados. Nucléolos conspicuos y mitosis presentes. Coexisten con sincitiotrofoblasto.

#### CD. Sincitiotrofoblasto

Células grandes que forman masas con múltiples núcleos y citoplasma acidófilo denso y vacuolado. Núcleos oscuros y en ocasiones con picnosis. No hay mitosis. Patrón sincitial.

#### D. Trofoblasto intermedio vellositario

Se distinguen dos variedades que dan origen a lesiones diferentes.

D1. Trofoblasto del sitio de implantación placentaria Su apariencia varía dependiendo de su localización. En el endometrio: las células son poligonales o redondas con abundante citoplasma anfófilo similar a células estromales con reacción decidua. En el miometrio (en decidua o alrededor de glándulas hipersecretoras): las células son fusiformes u ovoides con citoplasma abundante y eosinófilo o anfófilo. Pueden verse vacuolas y sus núcleos exhiben una cromatina granular y contornos irregulares. También pueden ser lobulados o mostrar indentaciones pronunciadas. Los nucléolos son menos prominentes que los del citotrofoblasto. Invaden la pared de las arteriolas espirales, sustituyen las fibras musculares pero respetan las estructuras de soporte.

#### D2. Trofoblasto intermedio de tipo coriónico

Células uniformes situadas por fuera del corion de las membranas fetales, bien cohesionadas con citoplasma eosinófilo o claro (glucógeno). Son más pequeñas que las células trofoblásticas del sitio de implantación placentaria aunque mayores que las citotrofoblásticas. Ocasionalmente forman islotes o cordones que se insinúan en la decidua adyacente.

#### Expresión génica e inmunofenotipo

Este es un tema complejo y de difícil comprensión. Es del dominio de investigadores básicos que han abierto el camino para usar la expresión de diversos antígenos y aplicarlos al diagnóstico diferencial de los diversos tipos de ETG (5).

Por ej.: el sincitiotrofoblasto expresa citoqueratina, gonadotropina coriónica humana (B-hCG), lactógeno placentario humano (hPL) y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP siglas en inglés) así como alfa-inhibina.

En cambio el trofoblasto intermedio del sitio de implantación placentaria en general expresa los mismos antígenos aunque en menor cuantía y en cambio expresa antígeno epitelial de membrana (EMA siglas en inglés) y también alfa-inhibina.

Dentro de las enfermedades trofoblásticas tenemos la mola hidatiforme, la cual es, en este trabajo objeto de estudio.(7)

Una mola se caracteriza por un producto de la concepción con tejido trofoblásticohiperplásico que rodea la placenta. Es una tumefacción quística de las

vellosidades placentarias, acompañadas de una proliferación trofoblástica variable. El embrión no contiene la masa celular interna que caracteriza un embrión normal. Generalmente las molas son precursoras de coriocarcinoma. (7)

### **Mola hidatiforme completa**

Usualmente ocurre cuando un huevo vacío (sin núcleo) es fertilizado por un espermatozoide que luego duplica su ADN un proceso de rutina llamado androgénesis.(4)

Esta variedad de mola hidatiforme es fácilmente identificable en ella falta el feto y todas las vellosidades presentan degeneración hidrópica (fig. 2) y son avasculares aunque puede observarse algún vaso degenerado, siendo notable la hiperplasia del citotroblasto y del sincitiotroblasto (4). Se suele identificar precozmente por un patrón ecográfico característico, descrito hace muchos años (5).

El ADN de una mola completa es puramente de origen paterno, debido a que los cromosomas derivan solo del espermatozoide sin la participación del huevo materno y es diploide porque tiene dos copias de cada cromosoma. Un 90% de los productos de este tipo de concepción son femeninos (cariotipo XX) y 10% masculinos (XY), por razón de que el genotipo masculino requiere que dos espermatozoides contribuyan dos cromosomas X y dos Y (1). En una mola completa, el feto no se desarrolla, por lo que en el examen del embarazo no se observan signos de la presencia de tejido fetal (3). Las vellosidades crínicas están aumentadas de tamaño (tumefacción hidrópica) y ausencia prácticamente completa o desarrollo insuficiente de la vascularización de las vellosidades.(1)(Fig.1-2-3)

### **Mola hidatiforme parcial**

A diferencia de la mola hidatiforme completas, las parciales rara vez evolucionan a un coriocarcinoma.(1)

No suelen asociarse ni con hiperémesis gravídica ni con hipertiroidismo, aunque si la gestación alcanza el segundo trimestre, puede asociarse la preeclampsia. (3)

La mola hidatiforme, la parcial, presenta al mismo tiempo características de una placenta de desarrollo normal y de una mola hidatiforme completa, con una gama de vellosidades desde normales a quísticas, mientras que la hiperplasia trofoblástica es sólo focal y por lo general afecta a la capa sincitiotrofoblástica y se asocia con el festoneado del contorno de las vellosidades (fig. 3) y la presencia de inclusiones trofoblásticas en el estroma (6). En algunos casos de mola hidatiforme parcial está presente el feto, pero su desarrollo es casi siempre anormal, y aunque en la mayoría de los casos el feto no está presente, puede deducirse la existencia de desarrollo fetal por la demostración de hematíes nucleados en los vasos sanguíneos de las vellosidades, es decir fetales (7).

El carácter propio de la mola hidatiforme parcial se confirmó por los estudios sobre la constitución genética, generalmente triploide, o aneuploide con trisomía para un cromosoma, sugiriendo que las molas hidatiformes comprendían dos entidades diferentes no solo anatomopatológicamente, sino también desde un punto de vista genético (8,9). Dicho estudio, definió las molas hidatiformes parciales, como aquellos productos de las concepción en los que existía un feto, cordón o membranas amnióticas con vellosidades normales e hidrópicas; la hiperplasia,

presente en algunos casos, no era importante según ellos. En actualidad se acepta que la hiperplasia es un elemento esencial para establecer el diagnóstico anatomopatológico de mola hidatiforme (10).

Los autores ya mencionados, pudieron comprobar que las molas hidatiformes completas eran diploides y las parciales, generalmente triploides (8,9). La definición anatomopatológica y genética de estas dos entidades de mola hidatiforme fue confirmada más tarde por otros autores (11,12) .(Fig.4)

### **Etiología**

La etiología del trastorno no se conoce por completo. Puede haber factores de riesgo que potencien la aparición de una mola como un defecto en el huevo, anormalidades en el útero o deficiencias nutricionales .Aquellas mujeres menores de 20 años o mayores de 40 tienen un riesgo mayor. (2)

Otros factores de riesgo incluyen dietas bajas en proteínas, ácido fólico y caroteno. Su etiología se corresponde con la fecundación de un ovulo enucleado por parte de los espermatozoides. (3)

### **Cuadro clínico**

Desde el punto de vista clínico, la ETG agrupa entidades malignas como el coriocarcinoma y el tumor del lecho placentario y otras, cuya característica clínica es el riesgo de complicaciones hemorrágicas, como es el caso de algunas molas completas (invasivas), o las raras hiperplasias trofoblásticas que complican a veces las molas parciales; otras son benignas como la mayoría de las molas parciales y las molas completas. La hemorragia genital es el síntoma más frecuente en las pacientes con mola completa, y se debe a la separación del tejido molar de la pared uterina. En general, el cuadro clínico inicial, tiene síntomas y signos de la amenaza de aborto y en ocasiones, el diagnóstico sólo se realiza tras el estudio histológico del material de un aborto, y aunque el diagnóstico, hoy en día, es mucho más precoz, el riesgo de desarrollo de enfermedad trofoblástica persistente permanece invariable.(7,9,11)

Otros signos o patologías asociados son: la hiperémesis gravídica, de baja frecuencia por el diagnóstico precoz de la enfermedad, la preeclampsia, que se debe sospechar cuando es de aparición muy precoz en las molas parciales, el hipertiroidismo asociado, que es muy poco frecuente pero que si se sospecha debe ser tratado previamente a la evacuación de la gestación molar, ya que se puede desencadenar una crisis tiroidea, y la insuficiencia respiratoria aguda, de aparición esporádica pero grave, consecuente con la embolización trofoblástica de los vasos pulmonares.

En la exploración se puede encontrar: aumento del tamaño uterino causado tanto por el volumen del tejido coriónico, como por la existencia de coágulos retenidos dentro de la cavidad, y se correlaciona bien con los niveles de hCG; la tercera parte de las pacientes con mola completa asocian masa anexial, a veces superior a 6 cm de diámetro, son los quistes tecluteínicos, generalmente bilaterales y multiloculares que se atribuyen a altos niveles de hCG (superiores a 100.000 mUI/ml) y suelen desaparecer espontáneamente tras la evacuación de la mola, a los 2-3 meses, pudiendo requerir tratamiento si se asocian con hemorragia y/o dolor agudo por rotura o torsión.

Las exploraciones complementarias se basan en la ecografía y en los niveles de hCG, siendo desde el punto de vista clínico más útil la subunidad b (la subunidad a

es similar a las subunidades  $\alpha$  de la LH, FSH y TSH). En la gestación normal el pico de hCG ocurre entre la semana 9 y la 14 de la gestación, por lo que una persistencia más prolongada sugiere una gestación molar. ( 5,7,8)

### **Morfología**

En la mayoría de los casos, las molas se forman dentro del útero, aunque pueden hacerlo en cualquier lugar del embarazo ectópico. Cuando se descubren, generalmente hacia el quinto mes de gestación, el útero suele ser más grande (aunque puede ser de tamaño normal o incluso menor) del previsto por edad gestacional. La cavidad uterina está ocupada por una masa friable y delicada, de estructuras quísticas parecidas a las uvas de paredes finas y aspecto translúcido. (5) Con una disección cuidadosa puede descubrirse un pequeño saco extraembrionario generalmente colapsado. En las molas parciales es frecuente que se vean partes fetales, pero en las molas completas estas no se encuentran nunca (a menos que haya un embarazo gemelar) .

El diagnóstico de la ETG es esencialmente anatomopatológico, aunque en ciertos casos es apoyado por técnicas citogenéticas, por la citometría de flujo y la utilización de sondas moleculares.

### **Mola invasora**

La mola invasora consiste en una mola completa en la cual se constata la presencia de vellosidades coriales en pleno espesor del miometrio y/o en el interior de vasos sanguíneos. Excepcionalmente puede vehiculizarse por vía sanguínea y crecer en sitios distantes. Puede considerarse como una secuela de mola parcial o completa y el diagnóstico de certeza sólo puede hacerse si se dispone de evidencia inequívoca de invasión miometrial o de lesiones a distancia una vez demostrado que no se trata de un coriocarcinoma. El tumor tiene poder destructivo local y puede invadir el tejido parametrial y los vasos sanguíneos. Las vellosidades hidrópicas pueden producir embolia en sitios distantes, como los pulmones y el cerebro, pero no crecen en esos órganos como auténticas metástasis, e incluso antes de la inducción de la quimioterapia acaban por regresar, salvo que produzcan una hemorragia mortal. Clínicamente el tumor se manifiesta por hemorragias vaginales y aumento irregular del tamaño del útero.

El diagnóstico histopatológico se fundamenta en el hallazgo de vellosidades coriales hidrópicas con grados variables de proliferación trofoblástica biforme en pleno espesor del miometrio. Aunque puede cursar con hemorragia, ésta se diferencia de la extensa necrosis hemorrágica que caracteriza un coriocarcinoma.

### **Clasificación**

Se han realizado múltiples clasificaciones de las enfermedades trofoblásticas. En 1980 Surwit y Hammond propusieron desde el punto de vista clínico, pronóstico y terapéutico la de Enfermedad Trofoblástica:

- De evolución benigna:
  - mola hidatídica.
- De evolución maligna:

- mola invasora o corioadenoma destruens.
- coriocarcinoma

- \* no metastásica
- \* metastásica

- de buen pronóstico
- de mal pronóstico

En 1979 la Sociedad Internacional para el estudio de las Neoplasias Trofoblásticas, propuso la clasificación en estadios clínicos, aceptada por la OMS, la FIGO y la SEGO y diferenció:

- Mola o embarazo molar, con bajo o alto riesgo
- Enfermedad trofoblástica persistente (ETGP) con los estadios I-IV dependiendo de la extensión de la lesión y de que sea: con o sin metástasis y de alto o bajo riesgo

La clasificación de la ETG preconizada por la OMS (10) y que es ampliamente aceptada, se basa fundamentalmente en criterios macroscópicos tradicionales: vellosidades hidrópicas con o sin embrión y tumor sin vellosidades y lesiones diversas.

- Mola hidatiforme completa o parcial.
- Mola hidatiforme invasiva.
- Coriocarcinoma.
- Tumor trofoblástico del lecho placentario.
- Lesiones trofoblásticas diversas.

- Reacción exagerada del lecho placentario.
- Nódulos y placas del lecho placentario (5).

- Lesiones trofoblásticas no clasificadas.

También se acepta desde el punto de vista anatomopatológico la clasificación (5):

- Tumores que forman vellosidades: Mola parcial o completa.
- Tumores sin vellosidades: endometritis sincitial, tumores del sitio placentario y coriocarcinomas.

La utilización del cariotipo, la citometría de flujo y la biología molecular, permiten también una clasificación citogenética (5):

- Con origen en trofoblasto perivelloso

- Hiperplasia trofoblástica con triploidía, tetraploidía o aneuploidía.
- Mola hidatiforme completa (invasiva o no).
- Coriocarcinoma gestacional.

- Con origen en el lecho placentario.

- Carcinoma trofoblástico del lecho placentario.

Básicamente la ETG se ha dividido en mola hidatiforme y en tumores trofoblásticos gestacionales (5).

Clasificación de Enfermedad Trofoblástica Gestacional según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos:

- Mola Hidatiforme
  - Completa
  - Parcial
- Tumores Trofoblásticos Gestacionales
  - No metastásicos
  - Metastásicos

- \* Bajo riesgo sin factores de riesgo.
- \* Alto riesgo algún factor de riesgo.

- Niveles de hCG previos al tratamiento > 40000 mU/mL
- Duración > 4 meses
- Metástasis en hígado o cerebro
- Fracaso de tratamiento quimioterápico previo
- Antecedente de embarazo a término.

El término de neoplasia trofoblástica gestacional no es muy empleado, porque la mola invasiva no supone la formación de tejido nuevo de carácter tumoral (5).

Desde el punto de vista clínico es importante el estadiaje de los tumores trofoblásticos gestacionales propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO):

- Estadio I. Enfermedad confinada al útero.
  - Ia. sin factores de riesgo
  - Ib. con un factor de riesgo.
  - Ic. con dos factores de riesgo.
- Estadio II. Tumor trofoblástico gestacional que se extiende fuera del útero, pero que se limita a los elementos genitales (anejos, vagina, ligamentos anchos).
  - IIa. sin factores de riesgo.
  - IIb. con un factor de riesgo.
  - IIc. con dos factores de riesgo.
- Estadio III. Enfermedad trofoblástica gestacional que se extiende hasta los pulmones, con o sin afectación de vías genitales conocida.
  - IIIa. sin factores de riesgo.
  - IIIb. con un factor de riesgo.
  - IIIc. con dos factores de riesgo.
- Estadio IV. Todos los otros sitios de metástasis.
  - IVa. sin factores de riesgo.
  - IVb. con un factor de riesgo.
  - IVc. con dos factores de riesgo.

Los factores de riesgo que afectan al estadiaje son:

HCG >100.000 mU/ml y duración de la enfermedad mayor de 6 meses a partir de la terminación del embarazo precedente. Deben considerarse los siguientes factores de seguimiento y pronóstico y anotarse en el historial clínico en caso positivo: se administró quimioterapia previa por tumor trofoblástico gestacional diagnosticado; deben informarse por separado los tumores del sitio placentario; no se requiere verificación histológica de la enfermedad.

El estadiaje permite la comparación objetiva de los datos estadísticos sobre resultados aportados por los distintos autores en sus publicaciones.

- Estadio I. Pacientes con concentraciones de hCG persistentemente elevadas y tumor confinado al cuerpo uterino
- Estadio II. Pacientes con metástasis hacia vagina, pelvis o ambas.
- Estadio III. Pacientes con metástasis pulmonares con afección uterina, vaginal o pélvica o sin ella. (El diagnóstico se basa en la concentración creciente de la hCG en presencia de lesiones pulmonares en las radiografías u otras técnicas de imagen).
- Estadio IV. Pacientes con enfermedad avanzada y afección de cerebro, hígado, riñón o tubo digestivo. Estas pacientes se encuentran en la categoría de peor riesgo, porque en ellas el tumor será casi seguramente resistente a la quimioterapia. Suele encontrarse el patrón histológico del coriocarcinoma, y a menudo la enfermedad surge después de un embarazo no molar.

Además de la clasificación basada en el estadiaje, es importante considerar variables para pronosticar la probabilidad de resistencia farmacológica y ayudar a seleccionar la quimioterapia apropiada. La OMS ha propuesto un sistema de puntuación pronóstica que permite predecir, con toda confianza el potencial de que ocurra resistencia a la quimioterapia. Las pacientes con enfermedad en estadio I suelen tener una puntuación de bajo riesgo y lógicamente las pacientes en estadio IV tienen una puntuación de alto riesgo, por lo que se aplica fundamentalmente a pacientes en estadios II y III.

Este tipo de clasificaciones por etapas posibilita protocolizar el tratamiento de los tumores trofoblásticos gestacionales persistentes.(5)

### **Coriocarcinoma**

El coriocarcinoma es un cáncer poco común, pero con frecuencia curable, asociado con el embarazo. Un bebé puede o no desarrollarse en estos tipos de embarazo.(4)(Fig.5)

Su incidencia es de aproximadamente 1/20 000 gestaciones y cuanto más anormal sea el embarazo mayor es el riesgo de que aparezca esta complicación. Ocurre en 1/160 000 embarazos normales, 1/15 386 abortos, 1/5 333 embarazos ectópicos y 1/40 gestaciones molares. Se presenta en pacientes durante el período reproductivo y al igual que en las molas, en sus extremos. Se ha destacado alguna asociación epidemiológica en pacientes con nivel socioeconómico bajo, posiblemente con una dieta deficiente en carotenos. Es más frecuente en pacientes con grupo sanguíneo A. El antecedente de abortos espontáneos es un factor de riesgo, al igual que para las molas. Usualmente la enfermedad se manifiesta con una metrorragia o eventualmente con síntomas y signos propios de una metástasis.

El coriocarcinoma evoluciona con alteraciones macroscópicas y microscópicas de fácil reconocimiento, sobre todo porque en el momento del diagnóstico

anatomopatológico ya se dispone de información clínica y pruebas de laboratorio de gran fiabilidad. En nuestra experiencia, el hallazgo de una metástasis de origen indeterminado o el estudio de una muestra de procedencia uterina causante de hemorragia, permiten el estudio de muestras tisulares casi siempre blandas y friables con cambios histopatológicos característicos de un tumor trofoblástico bifásico sin vellosidades coriales.

En el útero el coriocarcinoma se presenta como una masa única blanda y hemorrágica o como múltiples nódulos con características similares. Los contornos de la lesión (o lesiones) son imprecisos y es en esta porción más periférica en donde puede encontrarse tumor viable de color gris pálido o blanquecino. Las porciones centrales suelen presentar necrosis hemorrágica masiva ya que se trata de una modalidad de neoplasia que prolifera sin vascularización propia, dependiendo de los vasos miometriales para nutrirse. Puede encontrarse complicando un embarazo cornual (10) o coexistir con un tumor mixto mesodérmico maligno en el útero (12).

El cáncer se puede desarrollar después de un embarazo normal, sin embargo, con mucha frecuencia está asociado con una mola hidatiforme completa. El tejido anormal de la mola puede continuar creciendo incluso después de ser extirpado y puede convertirse en cáncer. Cerca de la mitad de todas las mujeres con un coriocarcinoma tuvieron una mola hidatiforme o embarazo molar. (4)

El coriocarcinoma es un tipo de cáncer por lo general agresivo de la placenta, por lo que forma parte del espectro de enfermedades trofoblásticas gestacionales. Se caracteriza por metástasis frecuente hacia los pulmones. (4)

Rara vez ocurre un coriocarcinoma en lugares primarios además de la placenta y más raro aún es el coriocarcinoma masculino, una forma tumores de las células germinales del testículo. (5)

### **Cuadro clínico**

El coriocarcinoma uterino habitualmente no produce masas grandes o voluminosas se manifiesta solamente por la aparición de manchas irregulares en la ropa de un líquido sanguinolento de color pardo y a veces maloliente. Esta exudación puede aparecer en el curso de un embarazo normal, después de un aborto o posterior a un legrado.

Las diseminaciones metástasis son características de estos tumores. Las localizaciones predilectas son los pulmones (50%) y la vagina (30% a 40%), seguidas en orden de frecuencia descendente por el cerebro, el hígado y los riñones.

### **Morfología**

Histopatológicamente, el coriocarcinoma presenta un patrón bifásico indicativo de la proliferación de cito y sincitiotrofoblasto. El citotrofoblasto está representado por células primitivas mononucleadas relativamente pequeñas, de contornos precisos y con escaso citoplasma pálido y ligeramente granular. Suelen mostrar considerable actividad mitótica. El sincitiotrofoblasto contrasta por tratarse de células más grandes, multinucleadas y sin mitosis. El citoplasma es denso y eosinófilo o anfófilo, muestra grados variables de vacuolización (también pueden apreciarse espacios lacunares conteniendo hematíes). No olvidar que igualmente puede apreciarse trofoblasto intermedio, es decir, células que comparten rasgos de cada uno de los tipos previamente descritos. La invasión vascular es prominente. Todas las células

trofoblásticas expresan citoqueratinas (de bajo y alto peso molecular). En los coriocarcinomas típicos tanto el sincitiotrofoblasto como el trofoblasto intermedio expresan B-hCG y lactógeno placentario humano (HPL).

## Conclusiones

La enfermedad trofoblástica gestacional se caracteriza por ser una proliferación del tejido trofoblástico asociado al embarazo en ella se agrupa a diferentes entidades interrelacionadas: mola completa, generalmente diploide con origen cromosómico paterno, mola parcial generalmente triploide, mola invasora y el coriocarcinoma, este último en raras ocasiones aparece en el hombre (coriocarcinoma masculino) y es una forma de tumor de las células germinales del testículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Philip J. DiSaia; William T Creasman(en español). *The History of Obstetrics and Gynecology* (6.ª edición). España: Elsevier. pp. 185. [Acceso: 17 de Septiembre 2012] Disponible en: ISBN 8481746304.<http://books.google.com/books?id=tETjBc7eZ7kC&client=safari>.
2. M. J. O'Dowd; E. E. Philipp(en inglés). *The History of Obstetrics and Gynecology* (2.ª (ilustrada) edición). Informa Health Care. pp. 526. [Acceso: 17 de Mayo 2012].disponible en ISBN 1850700400.  
[Http21p://books.google.com/books?id=tETjBc7eZ7kC&client=safari](http://books.google.com/books?id=tETjBc7eZ7kC&client=safari).
3. Simón Oróstegui Correa y cols. «Enfermedad trofoblástica gestacional» (en español). *Med UNAB*; vol. 11, número 2, julio de 2008.
4. María Ezpeleta José, López Cousillas Alfredo. Enfermedad trofoblástica gestacional aspectos clínicos y morfológicos .Revista Española De Patología 2002.Vol.5(2) [Acceso: 17 de Septiembre 2012].Disponible en :<http://www.patologia.es/volumen35/vol35-num2/35-2n07.htm>
5. J Grases Fedro, Tresserra Casas Francisco.Enfermedad trofoblástica gestacional.Revisión.RevObstetGinecolVenez v.64 n.2 Caracas jun. 2004. [Acceso: 17 de Septiembre 2012]Disponible en:[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S004877322004000200006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S004877322004000200006&script=sci_arttext)
6. Mujeres cubanas en edad fértil. Presencia de niveles de reproducción y muerte materna Cuba y provincias .2000-2010.Temas de estadística de salud. [Acceso: 7 de julio 2012]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/07/mujeres-cubanas-en-edad-fertil-presencia-niveles-de-reproduccion-y-muerte-materna.pdf>
7. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Compendio de Robins and Cotran. Patología estructural y funcional. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A; 2007. p 618-619

8. Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N. Complete hydatiforme mole in Morocco: epidemiological and clinical study. *JGynecolObstetBiolReprod (Paris)*. 2011 Sep; 40(5):419-29. Epub 2011 Mar 31. French.
9. Albayrak M, Ozer A, Demir OF, Ozer S, Erkaya S. Complete mole coexistent with a twin fetus. *ArchGynecol Obstet*. 2010 Jan; 281(1): 119-22. Epub 2009 Apr 16.
10. Leung F, Terzibachian JJ, Chung Fat B, Lassabe C, Knoepffler F, Maillet R, Riethmuller D. Heterotopic ovarian hydatidiform mole. A case report. *GynecolObstetFertil*. 2009 Sep; 37(9):749-51. Epub 2009 Aug 13. French.
11. Patrier S. Pathology of the placenta. Case 1. Early complete hydatidiformmole. *AnnPathol*. 2010 Aug; 30(4):275-9. Epub 2010 Jul 29. French. No abstract available.
12. Patrier S. Pathology of the placenta. Case 5. Partial hydatidiformmole. *AnnPathol*. 2010 Aug; 30(4):296-300. Epub 2010 Jul 29. French. No abstract available.



Fig.1

Útero procedente de embarazo del 2do trimestre que en US se observó imagen en tormenta de nieve por vesículas hidatidiformes de una Mola  
The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. WebPath. Florida State University. College of Medicine. 1994.  
Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000

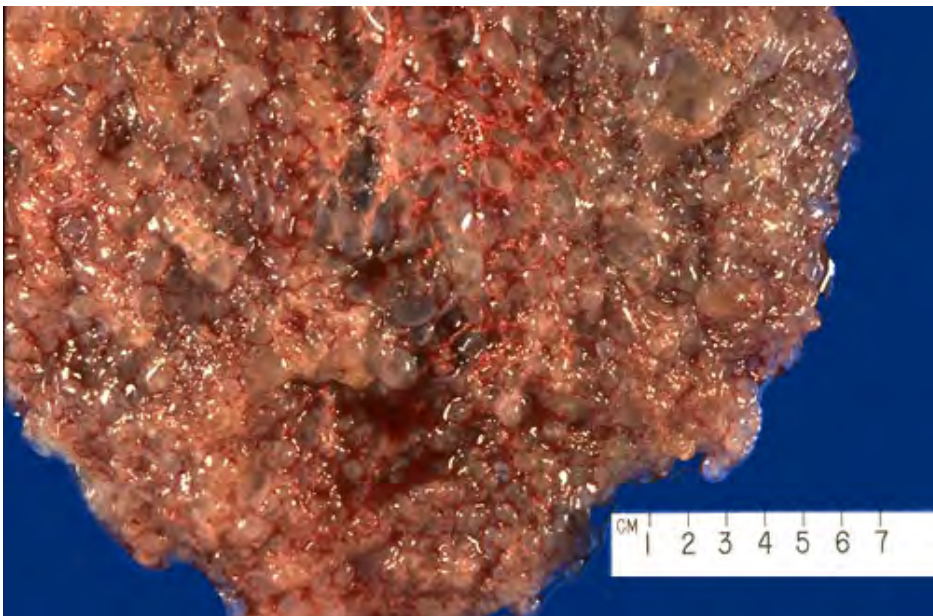


Fig.2

Aspecto de racimos de uvas característico de la Mola Hidatidiforme Completa  
The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. Web Path. Florida State University. College of Medicine. 1994.

Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000

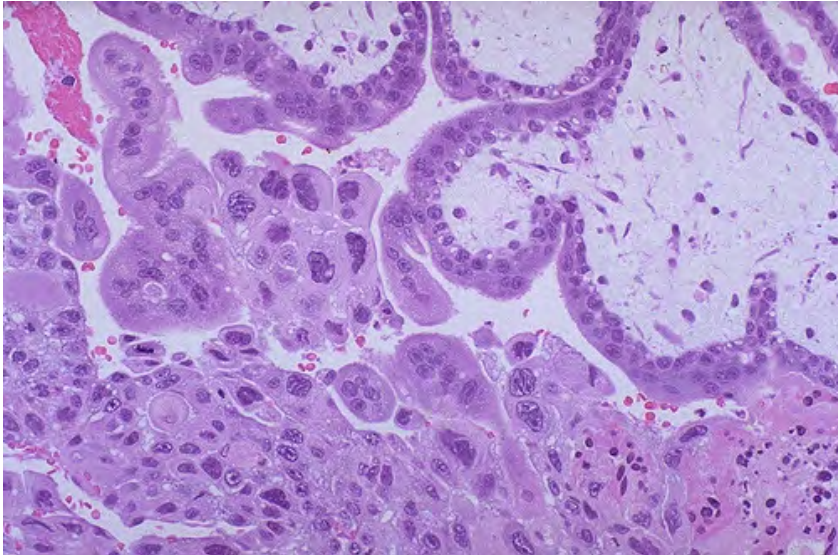


Fig.3

Vellosidades edematosas y avasculares tapizadas por citotrofoblasto, con proliferación sincitiotrofoblástica atípica

The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. Web Path. Florida State University.College of Medicine.1994.

Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000

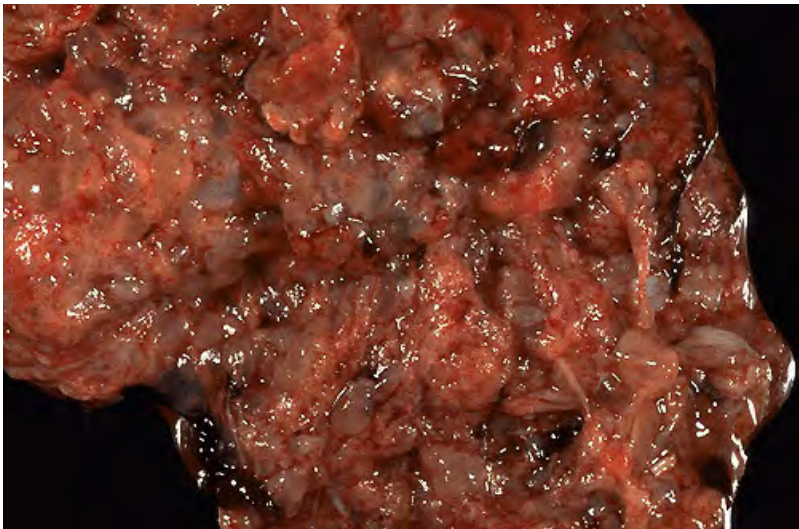


Fig.4

**Mola Hidatiforme parcial o incompleta Escasas vellosidades edematosas**

The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. Web Path. Florida State University.College of Medicine.1994.

Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000

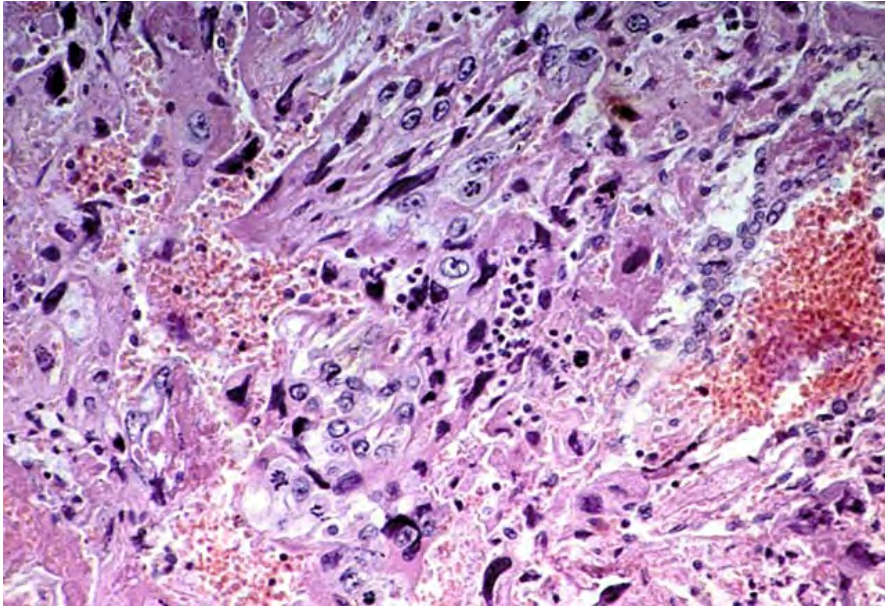


Fig.5

Coriocarcinoma

The Internet Pathology Laboratory for Medical Education. Web Path. Florida State University. College of Medicine. 1994.

Disponibile en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000