

### Mola Invasiva, en paciente con antecedente de Mola hidatiforme en Hospital Escuela Universitario Honduras 2017

#### Invasive Mole, in patient with history of Hydatidiform Mole Hospital Escuela Universitario, Honduras 2017.

Alejandro Ramírez-Izcoa <sup>1</sup>, Geovanna Moya-Díaz <sup>2</sup>, Diana Solís-Torres <sup>3</sup>  
Joan Lagos-González <sup>4</sup> Mazlova Toledo <sup>5</sup>

#### Resumen

**Introducción:** Los trastornos trofoblásticos gestacionales son lesiones benignas o malignas, con proliferación anárquica del trofoblasto, histológicamente presentan tumefacción de vellosidades coriónicas, degeneración hidrópica y proliferación del trofoblasto vellosito. **Objetivo:** Ilustrar el manejo de la mola invasiva para descartar un coriocarcinoma o complicaciones que comprometan la vida del paciente. **Reporte de caso:** Paciente de 31 años de edad, con antecedente de 4 gestas y legrado intrauterino por embarazo molar y aborto incompleto. Se presentó con dolor abdominal, prueba de embarazo positiva, fracción  $\beta$ -HGC 169 mu/ml, TSH 0.064 mu/ml, T3 135 ng/dl, T4 libre 12.4 Mg/dl. Ecográficamente útero de 7.6 x 4.6 cm, imagen en panel de abejas sugestivo de mola. Se realizó quimioterapia e histerectomía que concluyó diagnóstico de mola invasora con evolución satisfactoria. **Conclusión:** Es importante la correlación clínica, laboratorial y ultrasonografía para un diagnóstico oportuno y el seguimiento de la enfermedad trofoblástica que puedan desarrollar mola invasiva.

**Palabras clave:** Mola hidatiforme invasiva, neoplasias uterinas, neoplasias trofoblásticas.

#### Abstract

**Introduction:** Gestational trophoblastic disorders are benign or malignant lesions, where the trophoblast proliferates anarchically, histologically characterized by swelling of the chorionic villi, hydropic degeneration and proliferation of the villous trophoblast. **Objective:** To illustrate the management of an invasive mole to discard a choriocarcinoma or complications that compromise the patient's life. **Case report:** A 31-year-old patient with history of 4 pregnancies and intrauterine curettage due to a molar pregnancy and incomplete abortion. The patient presented abdominal pain with a positive pregnancy test,  $\beta$ -HGC 169 mu/ml, TSH 0.064 mu/ml, T3 135 ng/dl, free T4 12.4 Mg / dl. Ultrasound reported a 7.6 x 4.6 cm uterus with honeycomb image suggestive of mole. Chemotherapy and hysterectomy were performed, which concluded diagnosis of invasive mole with great evolution. **Conclusion:** It's important the clinical, laboratory and ultrasonographic correlation to make a timely diagnosis and the follow-up of trophoblastic disease that may develop invasive mole.

**Keywords:** Invasive Hydatidiform mole, uterine neoplasms, trophoblastic neoplasms

#### INTRODUCCIÓN

Los trastornos trofoblásticos gestacionales representan un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la presencia de lesiones benignas o malignas, donde el trofoblasto prolifera de manera anárquica, histológicamente se caracteriza por tumefacción de las vellosidades coriónicas, degeneración hidrópica y proliferación del trofoblasto vellosito.<sup>1-5</sup>

Dentro de estos trastornos se encuentra la mola hidatiforme, ésta a su vez se clasifica en dos tipos: las molas parciales caracterizadas por estar asociadas

a tejidos embrionarios y las molas completas por la ausencia de estos tejidos, ambas se diferencian por sus características histológicas y genéticas; las molas completas tienen mayor riesgo de desarrollar tumores trofoblásticos persistentes.<sup>1-3-6</sup>

Con respecto a la epidemiología de la mola invasora, ésta es desconocida. Sin embargo se tienen datos sobre la incidencia de la mola hidatiforme de aproximadamente 1 por cada 120-500 embarazos en los países de Asia hasta 1 de cada 125 embarazos en Taiwan, 10 veces más que en los Estados Unidos.<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de endocrinología, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Almejeras, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Doctora en medicina y cirugía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH).

<sup>3</sup> Estudiante de Octavo año de medicina, UNAH

<sup>4</sup> Médico Patóloga, Hospital Escuela Universitario, UNAH

<sup>5</sup> Médico Patóloga y Catedrática del Hospital Escuela Universitario, UNAH.

#### Correspondencia a:

Geovanna Moya

#### E-Mail:

Geovannammd21@gmail.com

#### Teléfono:

[+504] 32785009

#### Recibido:

9 de junio de 2018

#### Aceptado:

31 de enero de 2019

scientific.umsa.bo

**Fuentes de Financiamiento**  
Autofinanciado

#### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito.

Otra revisión sobre la epidemiología realizada por Aghababaii y colaboradores en 2012 reportó una incidencia de 12 por cada 1000 embarazos en Indonesia y la India, mientras que el estimado de la frecuencia de la mola hidatidiforme en Lombardía en el norte de Italia durante el período 1996-2008 fue de 104,4 por 100.000 embarazos o aproximadamente 0,5 a 1 caso por cada 1000 embarazos 3,7; es decir que la frecuencia de esta patología molar puede variar desde menos de 1/1000 embarazos en los países occidentales hasta 1/400 en países en desarrollo.

La probabilidad de mola invasora es del 15-20% en la modalidad de mola completa y 0,5-2% para la mola parcial<sup>8,9</sup>. En Latinoamérica en un estudio realizado por Suárez Rincón et al. en el 2007 en Guadalajara, México, se reportó que la incidencia fue de 1 por cada 243 nacimientos, con edad promedio de las pacientes de 27,1 años, encontrándose que en el 67% de los casos no hubo sospecha clínica, otro estudio reportó una incidencia en el mismo país de 2.4 por cada 1000 embarazos<sup>4,10</sup>. En Honduras no se disponen de datos epidemiológicos sobre esta enfermedad.

El riesgo de desarrollar un coriocarcinoma después de una mola completa es de aproximadamente 1,000 veces más que después de cualquier embarazo<sup>2,10</sup>, por lo que el presente caso trata de ilustrar el manejo que tendría que seguirse cuando se esté frente a una mola invasiva, esto con el fin de descartar la presencia de un coriocarcinoma el cual puede comprometer la vida del paciente.

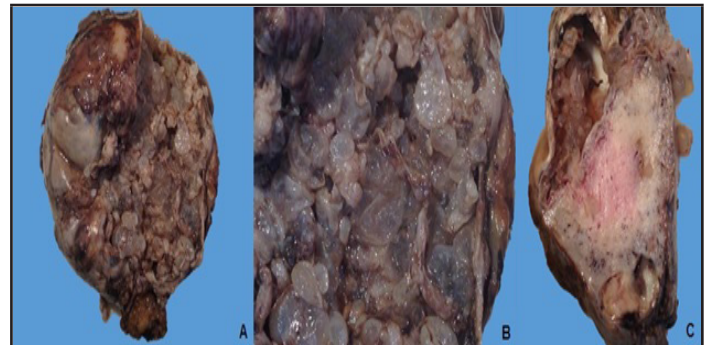
## PRESENTACION DEL CASO

Paciente del género femenino de 31 años de edad, procedente de Tegucigalpa, Honduras, mestiza, se presenta al servicio de Ginecoobstetricia del Hospital Escuela Universitario, con antecedentes gineco-obstetricos: 5 gestas, 3 partos, 3 hijos vivos, un legrado intrauterino hace 3 meses por embarazo molar (mola hidatidiforme) y un aborto incompleto tratada en esa ocasión con dosis única de misoprostol (800mg). Se le realizaron pruebas tiroideas: TSH 0.026 Mu/ml, T3 347 ng/dl, T4 libre 24 Mg/dl y fracción  $\beta$  de hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$  HGC) aumentada, la paciente fue dada de alta sin complicaciones y continuó seguimiento en consulta externa de ginecología y endocrinología, este último tanto para el control hormonal de enfermedad trofoblástica como para el hipertiroidismo diagnosticado.

Tres meses después paciente se presentó con dolor en región abdominal de predominio en fosa iliaca izquierda, de carácter continuo, de 10 días de evolución, sin sangrado transvaginal desconociendo fecha de última menstruación. A la exploración ginecológica: útero de 6-8 semanas de gestación, cérvix posterior y leucorrea blanquecina moderada. Se realizó prueba de embarazo con resultado positivo, fracción  $\beta$  HGC 169 mu/ml, TSH 0.064 Mu/ml, T3 135 ng/dl, T4 libre 12.4 Mg/dl.

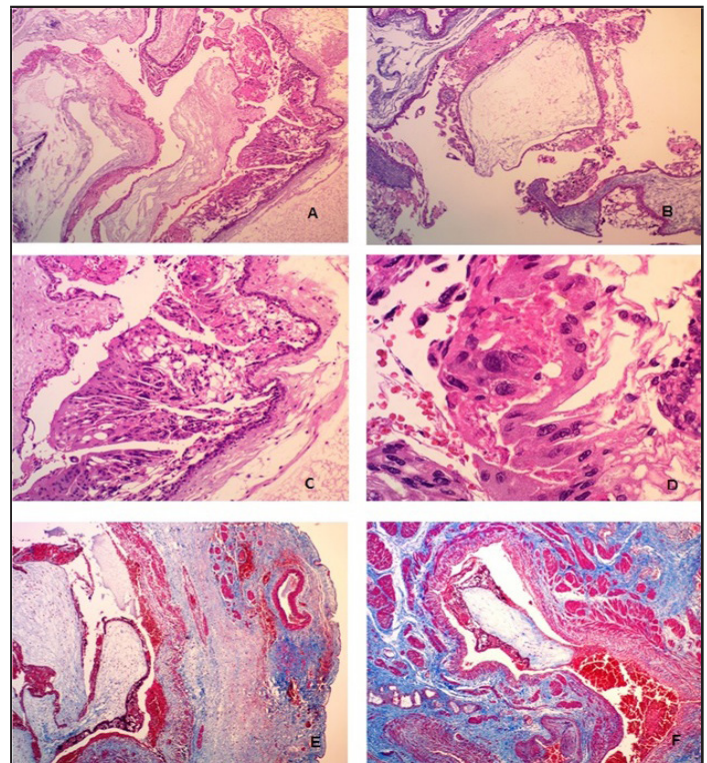
En cuanto a los exámenes de gabinete el ultrasonido reportó útero de 7.6 x 4.6 cm con imagen en panal de abejas o copos de nieve, sugestivo de mola. La tomografía computarizada de abdomen se observó masa aparentemente de útero de 10x8x7 cm, volumen de 405 cc, bordes definidos heterogéneos con áreas de necrosis, en tórax se encontraron lesiones nodulares en parénquima pulmonar bilateral que no se trataron de metástasis, la tomografía cerebral no mostraba alteraciones. Se interconsultó al servicio de oncología, quienes indicaron inicio de 3 ciclos de quimioterapia

con metrotexate, sospechando la presencia de coriocarcinoma, posteriormente se realizó histerectomía total con conservación de anexos. Se realizó estudio de patología, recibiendo útero ya fijado en formol de 450 gramos (**Figura 1. A y B**), en los cortes seriados se observó múltiples formaciones vesiculares en racimo de uvas con adelgazamiento de la pared uterina (**Figura 1C**).



**Figura 1.** (A y B) Producto de histerectomía simple que muestra masa conformada por múltiples formaciones vesiculares en racimo de uva, traslucidas. (C) La flecha señala el adelgazamiento del miometrio por la masa, que ocupa la cavidad uterina y la desplaza.

Al estudio histopatológico (**Figura 2**) se observaron vellosidades coriales que invadían miometrio y vasos sanguíneos de tipo arterial. Eran grandes con formación de cisternas centrales sin presencia de vasos sanguíneos, y proliferación de trofoblasto atípico. Sin evidencia de feto. Se concluyó con el diagnóstico de mola invasora. Se indicó alta médica a las tres semanas y continuó con ciclos de quimioterapia ambulatoria y control de niveles de  $\beta$  HGC y hormonas tiroideas, mostrando adecuada evolución.



**Figura 2.** Histopatología. (A y B) H-E (Hematoxilina-Eosina). Se observan vellosidades coriales con formación central de cisternas, (F y G) proliferación de trofoblasto atípico. (C y D) Tricómico, vellosidades coriales anormales dentro de los vasos sanguíneos e invasión al miometrio.

## DISCUSIÓN

La enfermedad trofoblástica tiene un amplio espectro de patologías con capacidad metastásica, según la clasificación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos se pueden clasificar como: benignas; la mola completa y parcial, y malignas; el coriocarcinoma, el tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor el trofoblástico epiteliode. La mola completa y parcial pueden presentarse como mola invasiva.<sup>4,8</sup>

Clinicamente la mola invasiva se manifiesta por hemorragias transvaginales y crecimiento uterino mayor en la amenorrea, hiperémesis gravídica y expulsión de vesículas.<sup>4,11</sup> En este caso la paciente se presentó con dolor en región abdominal de predominio en fosa iliaca izquierda, continuo de 10 días de evolución, amenorrea que persistía desde hace más de tres meses y aumento del tamaño uterino, ante este cuadro se sospechó el origen ginecológico de los síntomas por lo que se realizó prueba de embarazo resultando positiva por las concentraciones elevadas de hormona gonadotrópica coriónica humana, característico en la enfermedad trofoblástica.<sup>4,10</sup>

El riesgo de enfermedad gestacional trofoblástica persistente posterior a un embarazo molar varía de 10 al 30%, siendo más frecuente en los casos de mola completa, es importante cuando se está ante la sospecha de enfermedad trofoblástica interrogar por antecedentes previos de mola hidatiforme, generalmente estas se presentan de forma esporádica, sin embargo algunas mujeres presentan recurrencia y si no se diagnostica y trata a tiempo se asocia con un mayor riesgo de enfermedad maligna y mortalidad.<sup>10,11</sup> Como se evidenció en este caso en donde la paciente, tres meses atrás había sido tratada por presentar mola hidatiforme en esa ocasión no invasiva.

Entre los estudios complementarios para llevar a cabo el diagnóstico de la enfermedad molar esta: la cuantificación de la fracción  $\beta$  de la hormona gonadotropina coriónica humana con elevación dos veces sobre los valores normales, esta hormona está encargada de regular la proliferación, migración e invasión de las células del trofoblasto humano, es una glicoproteína dimérica perteneciente a la familia de hormonas luteinizante, foliculo estimulante y estimulante de la tiroides (TSH)<sup>3,4,8,9,12</sup> En este caso se encontró elevada hasta 169 mu/ml, cabe mencionar que la paciente también presentó antecedente de elevación de las pruebas de función tiroideas.

Otro estudio diagnóstico es el ultrasonido pélvico en donde el hallazgo más importante es la imagen en panal de abejas o copos de nieve<sup>3,4,8</sup>, encontrándose presente en esta paciente. Una vez que se obtiene la sospecha clínica, laboratorial y ultrasonográfica de la mola invasiva es necesario realizar estudios para descartar la presencia de metástasis o invasión a otros órganos, cuando se forma la mola en particular si se trata de una mola invasiva, esta puede dar lugar a un coriocarcinoma gestacional<sup>2</sup>. En el caso de esta paciente se realizó tomografía computarizada cerebral que resulto normal y en tomografía de tórax se encontró lesiones nodulares en parénquima pulmonar bilateral, sin embargo, no se trataban de metástasis.

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 desaparecer, salvo que produzcan hemorragia<sup>11</sup>.

Posterior al diagnóstico las molas deben ser evacuadas<sup>10</sup>, en este caso la paciente recibió tres ciclos de quimioterapia ya que se sospechaba la presencia de mola invasiva, posterior a esto se realizó histerectomía total con conservación de anexos. La mola invasora consiste en una mola completa en la cual las vellosidades coriales se encuentran presentes en la pared del miometrio.

El diagnóstico final es histopatológico basándose en la presencia de vellosidades coriales hidrópicas con grados variables de proliferación trofoblástica bimorfa en el miometrio, la presencia de vellosidades placentarias diferencia a la mola invasiva del coriocarcinoma y el tumor trofoblástico del lecho placentario, también la mola invasiva puede invadir el tejido parametrial y los vasos sanguíneos<sup>11,13</sup>, en este caso la biopsia reportó infiltración de toda la pared de miometrio, vasos sanguíneos uterinos de la pared y parametrios con focos de necrosis, pero no extensa como la presentada en el coriocarcinoma<sup>11</sup>. Aunque es difícil se puede emplear la inmunohistoquímica para el diagnóstico, muchos estudios están de acuerdo en la acumulación de la proteína p53 en la mola hidatiforme<sup>2</sup>.

El factor de riesgo mejor establecido es la edad materna elevándose 10 veces más en mujeres mayores de 40 años, otros factores predisponentes son: uso de anticonceptivos, antecedentes de aborto espontaneo y embarazo molar previo; también se ha documentado:

Embarazos anteriores de recién nacidos masculinos, dieta deficiente en proteínas de origen animal y betacarotenos, nivel socioeconómico bajo.<sup>4,10</sup> Se ha considerado que el grupo sanguíneo A presenta un riesgo mayor de enfermedad contrario al grupo O donde la frecuencia de coriocarcinoma es menor; igualmente se ha definido que las pacientes con grupo A o AB presentan peor pronóstico<sup>14</sup>. El 37% de las mujeres mayores de 40 años que presentan una gestación molar desarrollará una neoplasia trofoblástica gestacional y lo hará un 56% de las mayores de 50 años.<sup>15</sup> En este caso la paciente tenía 31 años con antecedente de embarazo molar .

En estos casos es importante la genética para la determinación del origen de embarazos múltiples molares y proveer a las mujeres asesoramiento preciso acerca del riesgo de recurrencia<sup>3</sup>, las molas hidatiformes completas son androgénicas y diploides con un patrón cromosomal 46XX o 46XY y las molas hidatiformes parciales tiene tanto cromosomas maternos como paternos y son triploides con un patrón cromosomal XXY<sup>16</sup>.

Sin embargo, en Honduras no se cuenta con pruebas moleculares. Las molas invasivas son responsables de la mayoría de los casos de neoplasia trofoblástica gestacional y poseen un alto potencia para para metastatizar y causar invasión local.<sup>1</sup>

Por lo que es importante la correlación clínica, laboratorial y ultrasonográfica para realizar un diagnóstico oportuno y el seguimiento adecuado de pacientes con antecedentes de enfermedad trofoblástica que puedan más tarde desarrollar mola invasiva como ocurrió en este caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Chen K.H, Hsu S.C, Chen H.Y, Ng K.F, Chen T.S. Biochemical and Biophysical Research Communications. *Biochem Biophys Res Commun.* [En línea] 2014;446(1): 555-560. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X14004185> [Citado 4 junio 2016].
- <sup>2</sup> Coullin P, Diatta A.L, Boufettal H, Feingold J, Leguern E. The involvement of the trans-generational effect in the high incidence of the hydatidiform mole in Africa. *Placenta.* 2015;36(1): 48-51.
- <sup>3</sup> Parazzini F, Ricci E, Cipriani S, Bulfoni G, Mangili G, Chiaffarino F. Temporal trends in the frequency of hydatidiform mole in Lombardy, northern Italy, 1996-2008. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 318-22.
- <sup>4</sup> Suárez-Rincón AE, Santana-Torres RM, Pantoja-Torres CP, Pérez-Ávila CE, Vázquez-Martínez H. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional detectada por el estudio histopatológico rutinario de los especímenes obtenidos de abortos. *Ginecol Obstet Mex.* [En línea] 2008; 76(2): 81-7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2008/gom082c.pdf> [Citado 5 de junio 2016].
- <sup>5</sup> Cabezas-Pérez R, Vallejo-Pulido AF, Freyre-Bernal S.I, Umaña-Pérez A, Sánchez-Gómez M. IGF-II y la gonadotropina coriónica regulan la proliferación, migración e invasión de células de trofoblasto humano. *Acta biol Colomb.* 2011;16(1): 143 - 152.
- <sup>6</sup> Ribaux P, Petignat P, Finci V, Pelluard-Nehmé F, Carles D. Overexpression of GRP78 in complete hydatidiform moles. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1): 580-84.
- <sup>7</sup> Aghababaii S, Shobeiri F, Hosseinpanah SM. Hydatidiform mole: A statistical survey in west of Iran. *J Postgrad Med Inst* 2016; 30(1): 80-3.
- <sup>8</sup> Ponce-Juárez ER, Guillén-Soldevilla H, García-Canales AA, Ortiz-Ruiz M.E. Embarazo ectópico ístmico-cervical con mola hidatidiforme invasora. *An Med (Mex).* [En línea]2016;61(1): 63-7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2016/bc1611.pdf> [Citado 5 de junio 2016].
- <sup>9</sup> Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203 (6): 531-39
- <sup>10</sup> Galaz-Montoya C.I, Razo-Aguilera G, Grether-González P, Aguinaga-Ríos M. Aspectos genéticos de la mola hidatidiforme. *Perinatol Reprod Hum.* 2015;29(3): 113-17.
- <sup>11</sup> Huerta-González S, Díaz-González LN, Mourlot-Morales Y. Enfermedad Trofoblástica Gestacional. Revisión Bibliográfica. En: libro de ponencias: Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas. La Habana: 2012. Disponible en:<http://morfovirtual2012.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2012/paper/viewPaper/219/587>
- <sup>12</sup> Cabezas-Pérez R, Vallejo-Pulido AF, Freyre-Bernal S.I, Umaña-Pérez A, Sánchez-Gómez M. IGF-II y la gonadotropina coriónica regulan la proliferación, migración e invasión de células de trofoblasto humano. *Acta biol Colomb.* 2011;16(1): 143 - 152.
- <sup>13</sup> Candelier JJ. La môle hydatiforme complète. *Médecine/sciences* 2015; 31:861-8.
- <sup>14</sup> Villegas-Mejía C.R, Chacon-Cardona J.A, Villegas J. Enfermedad trofoblástica gestacional en un centro oncológico de Caldas – Colombia durante el periodo 2001 – 2014. *Méd. UIS.* 2017;30(3):39-49
- <sup>15</sup> A.B. González-López, Aguaron G, Cortes C, et al. Perforación uterina secundaria a una mola invasiva aparecida sobre un coriocarcinoma. *Clin Invest Gin Obst.* 2012; 39(2):82---85
- <sup>16</sup> Verma Y et al. Gestational trophoblastic disease and neoplasia: dilemma and Updates. *OncoExpert,* 2017; 3(2): 01-09
- <sup>17</sup> Rajshree D K, Nishtha T. Atypical Presentation of Invasive Mole in a Young Female with Chemo resistance Case Report and Review of Literature. *J Gynecol Women's Health.* 2017; 2(2): 555582. tion but Lower