



Capítulo 4

Enfermedad trofoblástica gestacional

Germán García soto

Ginecólogo Oncólogo

Docente departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia



Introducción

La Enfermedad Trofoblástica Gestacional es una complicación poco común de la gestación, que consiste en una proliferación celular descontrolada del tejido trofoblástico con degeneración hidrópica de las vellosidades coriales.

Desde el punto de vista histológico se divide en varias categorías:

- Lesiones trofoblásticas benignas: Reacción placentaria exagerada y nódulo del sitio placentario.
- Lesiones no neoplásicas: Mola hidatidiforme completa, mola hidatidiforme parcial y mola invasiva.
- Neoplasia trofoblástica gestacional: Coriocarcinoma, tumor trofoblástico del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelioide.

Epidemiología

La enfermedad trofoblástica gestacional es una entidad poco frecuente en el mundo, pero hay una marcada diferencia geográfica en la incidencia. En los países del sureste de Asia se presenta en 1-2 casos/1000 embarazos, 5-10 casos/1000 embarazos en China y Japón, mientras que en occidente como Estados Unidos y Europa se presenta en 0,5-1casos/1000 embarazos.

Para Suramérica no hay datos fidedignos sobre su frecuencia de presentación, así como tampoco existe evidencia científica de buena calidad que pueda explicar estas diferencias en la frecuencia de presentación a nivel mundial.

Factores de riesgo

La enfermedad del trofoblasto se relaciona con algunos elementos del estilo de vida y edad materna. Se reconocen factores que pueden aumentar la posibilidad de desarrollarla, entre los que se pueden encontrar los siguientes:

1. Edad mayor de 40 años (incremento de 10 veces en el riesgo)
2. Edad menor de 20 años (en general los extremos de la vida reproductiva)

3. Historia de aborto o infertilidad

4. Dieta pobre en grasa animal, carotenos y vitamina A.

5. Mayor nivel educativo.

6. Uso de anticonceptivos orales.

Se considera que los dos últimos factores mencionados, no son factores de riesgo por sí mismos, sino, que tienen que ver con la edad a la cual la mujer tuvo el embarazo, y quizás se acercaba más a los 40 años al momento del parto.

Es importante y tiene valor didáctico separar la enfermedad del trofoblasto en 2 categorías:

1. La mola hidatidiforme: parcial y completa
2. La neoplasia trofoblástica gestacional: coriocarcinoma, mola invasora, y tumor trofoblástico del lecho placentario.

Esta división permite ubicar a cada paciente en una categoría de riesgo y pronóstico, que facilita la comprensión del tratamiento y la vigilancia en cada caso.

Mola hidatidiforme completa

En esta enfermedad se presenta una degeneración hidrópica de las vellosidades coriales de forma universal en el trofoblasto y no hay restos fetales. Se considera que todo el material genético proviene del padre, y la teoría es que el óvulo estaba vacío y penetraron 2 espermatozoides o entró 1 que duplicó su material genético. En el 95% de los casos la composición cromosómica en 46 XX.

Es importante resaltar la alta capacidad de transformación maligna de esta patología, que oscila entre el 15 y el 20% y puede aumentar hasta el 28% en los casos de las pacientes que tienen criterios de alto riesgo como son:

1. Niveles de Beta gonadotropina coriónica humana (Beta HCG) mayores de 100.000 mU/ml.
2. Crecimiento uterino exagerado para la edad gestacional.
3. Quistes tecaluteínicos mayores de 6 cm.

4. Enfermedades médicas asociadas: hipertensión arterial, hipertiroidismo, hiperemesis gravídica, etc.

5. Edad materna en los extremos de la vida reproductiva: mayores de 40 años y menores de 20 años.

Se debe resaltar que la presencia de estos criterios de mola de alto riesgo no modifican el tratamiento inicial, pero es importante identificarlos, ya que en las pacientes de difícil control, como aquellas que proceden de áreas rurales lejanas o tienen dificultades para entender y cumplir con la estrategia de vigilancia y control postratamiento, se debe poner en consideración el uso de la quimioterapia profiláctica a fin de disminuir el riesgo de evolución a neoplasia del trofoblasto con posibles consecuencias funestas para estas pacientes.

Mola hidatidiforme parcial

En estos casos la degeneración hidrópica del tejido trofoblástico no es universal, y se presenta un feto con malformaciones que lo hacen incompatible con la vida, por lo cual la mayoría de estas pacientes consultan con cuadros de aborto espontáneo.

La composición cromosómica es triploide 69XXX o 69XXY, lo cual se explica porque el óvulo no estaba vacío y entraron 2 espermatozoides o entró 1 que duplicó su material genético.

El riesgo de evolución a neoplasia del trofoblasto es del 4%, bastante menor que en la mola completa.

Manifestaciones clínicas

Las pacientes con enfermedad del trofoblasto refieren atraso menstrual y cursaban con un embarazo normal. Las manifestaciones clínicas más comunes son:

Sangrado vaginal, altura uterina mayor que la esperada para la edad gestacional, ausencia de frecuencia cardíaca fetal, hiperemesis gravídica, crecimiento quístico de los ovarios, niveles anormalmente alto de Beta HCG, preeclampsia de inicio precoz. La literatura médica anota que debido a estas manifestaciones clínicas tan claras y a la disponibilidad de ayudas diagnósticas como la ecografía gestacional y niveles de Beta HCG, cada vez el diagnóstico de esta patología se realiza en edades gestacionales más tempranas, entre las semanas 6 y 8 de gestación.

Complicaciones

A partir de las manifestaciones clínicas de la entidad es común que se presenten algunas complicaciones, siendo las más comunes: anemia, crisis tiroideas, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, ruptura y torsión de los quistes tecaluteínicos.

Tratamiento

En los casos de mola hidatidiforme el pilar del tratamiento es la evacuación uterina. Ésta se puede realizar con dispositivos de succión intrauterina o con cureta cortante, aunque se prefieren los primeros por el menor riesgo de ruptura uterina con sangrado y diseminación de la enfermedad. La histerectomía se debe considerar en toda paciente mayor de 40 años con paridad satisfecha.

Es importante determinar la hemoclasiificación del padre y la madre, a fin de detectar la incompatibilidad RH y ofrecer la gammaglobulina anti D a la madre y evitar sensibilización al factor RH con posteriores complicaciones en futuros embarazos.

Se recomienda el uso de un método de anticoncepción por un año, a fin de evitar confusiones durante la vigilancia con niveles de Beta HCG.

Seguimiento

Después del tratamiento por mola hidatidiforme, es importante realizar un control cada semana de los niveles de Beta HCG en sangre para verificar su descenso correcto y diagnosticar a tiempo una neoplasia del trofoblasto o mola persistente. Una vez que los títulos de Beta HCG se hayan normalizado durante 3 semanas consecutivas, se recomienda realizar un control mensual por un período de 6 a 12 meses, para asegurarse de la resolución completa de la enfermedad.

Neoplasia trofoblástica gestacional

Como se mencionó anteriormente, la mola hidatidiforme completa tiene un riesgo de evolucionar a neoplasia hasta un 28% y la mola parcial del 4%. El elemento más usado para diagnosticar la evolución a neoplasia del trofoblasto es la cuantificación de los títulos de Beta HCG, y los criterios serológicos para determinar la presencia de la neoplasia del

trofoblasto son los siguientes:

1. Niveles de Beta HCG en meseta, más o menos 10% del nivel basal o de la última medición.
2. Niveles de Beta HCG en aumento en 2 semanas de observación.
3. Niveles de Beta HCG detectables persistentes más de 6 meses de la evacuación de la mola.

Además de los criterios serológicos para diagnosticar la evolución a neoplasia del trofoblasto, se debe debem estar atento a las manifestaciones clínicas que pueden indicar la persistencia o la presencia de metástasis, como el sangrado vaginal persistente o los síntomas respiratorios durante la vigilancia serológica.

Una vez se ha confirmado la evolución a neoplasia trofoblástica gestacional es importante resaltar que no se requiere una confirmación histológica para definir el tipo de neoplasia, ni la necesidad de biopsias de las lesiones visibles en el tracto genital de las pacientes por el alto riesgo de sangrado y complicaciones que estas implican. El tratamiento de base es la quimioterapia con un solo agente, o la combinación de varios medicamentos con base en criterios de pronóstico, o por la condición metastásica o no de cada paciente en particular.

Mola invasora

Es la neoplasia trofoblástica más común y consiste en la proliferación del trofoblasto con capacidad de invasión al miometrio, lo cual genera el riesgo de la perforación uterina. Raramente se asocia a la presencia de metástasis, pero puede presentar hemorragias e infección.

Coriocarcinoma

Se trata de un tumor del trofoblasto con gran capacidad metastásica y puede ser precedido por cualquier tipo de evento obstétrico:

50% después de una mola hidatidiforme

25% después de un aborto

22.5% después de un embarazo de término

2.5% después de un embarazo ectópico.

Desde el punto de vista histológico se destaca la ausencia de vellosidades y la presencia de láminas y racimos de células del trofoblasto multinucleadas.

Los órganos más preferidos en su diseminación metastásica son: pulmón 60-75%, vagina 40-50%, cerebro 15-20%, hígado 15-20%, bazo 10%, intestino 10%.

Tumor trofoblástico del sitio placentario

Se trata de la neoplasia del trofoblasto menos frecuente y se caracteriza por la ausencia de vellosidades coriales, niveles bajos de Beta HCG y su baja respuesta a la quimioterapia. Su diagnóstico y tratamiento no están muy claros en la literatura médica, pero se sabe que la hysterectomía juega un papel importante en estos dos aspectos de esta enfermedad.

Ante la presencia de la neoplasia del trofoblasto se deben solicitar exámenes de laboratorio e imágenes que permitan determinar la condición clínica de la paciente y la extensión de la enfermedad, con lo cual se planeará el tratamiento definitivo: cuadro hemático completo, pruebas de coagulación, función hepática y renal, hemoclasificación, niveles de Beta HCG, radiografía de tórax o tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, ecografía o TAC de abdomen y pelvis, TAC de cráneo, etc según la necesidad clínica.

Clasificación anatómica de la FIGO

ESTADIO I: Enfermedad confinada al útero

ESTADIO II: Enfermedad fuera del útero, pero confinada a estructuras de la pelvis

ESTADIO III: Enfermedad con extensión a los pulmones

ESTADIO IV: Metástasis a otros sitios.

SUBESTADOS

A. Sin factores de riesgo

B. Con 1 factor de riesgo

- C. Con 2 factores de riesgo
- Factores de riesgo:
1. Beta HCG mayor de 100.000 mU/ml
 2. Lapso entre la finalización del embarazo y el diagnóstico de más de 6 meses.

Tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional

FIGO SCORE	1	2	3	4
Edad	< 40 años	>40 años		
Embarazo antecedente	Mola	Aborto	Término	
Numero de meses desde el embarazo índice	<4	4-6	7-12	>12
hCG preto	<1000	1000-10000	10000-100000	>100000
Tamaño tumoral	3-4 cm	>4cm	-----	-----
Sitios de metastasis	-----	Bazo, riñón	Tracto GI	Hígado-cerebro
Numero de metastasis	0	1-4	5-8	>8
Quimio previa fallida	-----	-----	Monoterapia	Poliquimioterapia

Tabla 1: clasificación pronostica de la FIGO/ OMS. Tomado de *Staging and Evaluation of Gestational Trophoblastic Disease. CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY Volume 46, Number 3, 570–578*

Tomando como referencia la **tabla 1**, se define el pronóstico de cada paciente con neoplasia del trofoblasto. Un puntaje hasta 6 puntos se considera de buen pronóstico y amerita un tratamiento con mono-quimioterapia, en el cual los medicamentos más estudiados han sido la actinomicina D y el metotrexate. En casos de puntaje igual o mayor que 7 se considera de mal pronóstico y el tratamiento se realiza con poli-quimioterapia para lo cual los esquemas más usados han sido EMACO (Etopósido, Metotrexate, Actinomicina, Ciclofosfamida, Vincristina), EMA (Etopósido, Metotrexate, Actinomicina) y EMA-EP (EMA- Etopósido, Cisplatino) según la toxicidad en cada paciente. Cabe resaltar que la histerectomía

no es pilar fundamental del tratamiento y se reserva para casos especiales por complicaciones o falta de respuesta a la quimioterapia.

En general se administran ciclos de quimioterapia cada semana hasta la obtener títulos negativos de Beta HCG y posteriormente 2 o 3 ciclos más de consolidación. En caso de no obtener respuesta a la quimioterapia se dispone de los otros esquemas mencionados según cada paciente. Los porcentajes de respuesta a la quimioterapia son mayores del 70% y el pronóstico oncológico y obstétrico de estas pacientes es bastante bueno, ya que se trata de una neoplasia bastante

sensible a la quimioterapia.

En los casos de metástasis al hígado o cerebro se puede usar adicional a la quimioterapia la radioterapia, a fin de evitar riesgo de sangrado de las metástasis, lo cual podría ser catastrófico.

Seguimiento

En las pacientes con neoplasia del trofoblasto que se han curado con la quimioterapia se aconseja una vigilancia estrecha por 2 años a fin de detectar oportunamente una

recaída o progresión. Se controlan los títulos de Beta HCG semanalmente hasta que tenga 3 títulos negativos, luego mensualmente por 1 año y posteriormente cada 6 meses durante el segundo año. Se recomienda postponer un nuevo embarazo durante estos 2 años de vigilancia usando un método de anticoncepción efectivo. En un futuro embarazo se recomienda un control ecográfico del primer trimestre, enviar a estudio de anatomía patológica la placenta y solicitar títulos de Beta HCG 6 semanas después del parto.

Conclusiones

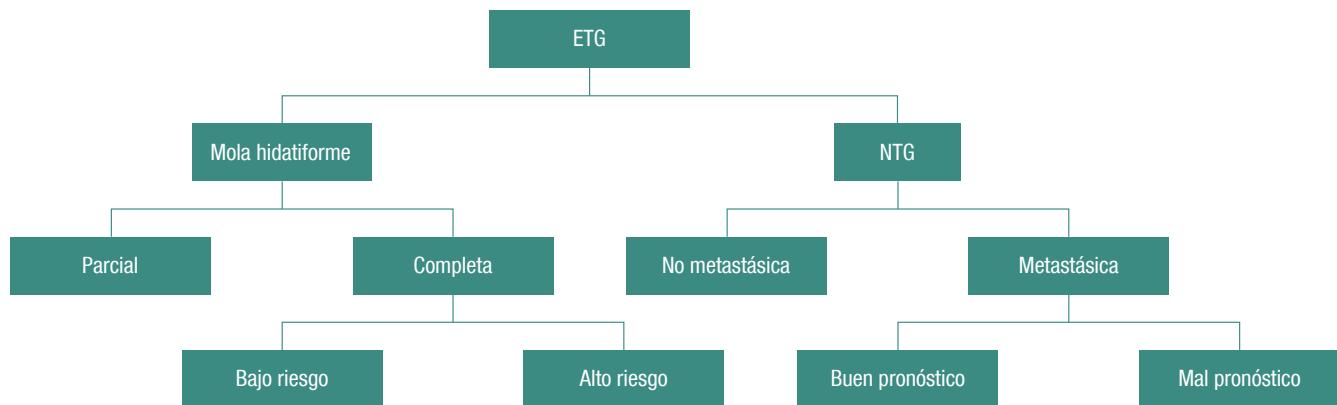


Gráfico 1. Presentaciones clínicas de la enfermedad del trofoblasto

Con este sencillo esquema podemos ubicar cada paciente con enfermedad del trofoblasto en las dos categorías más importantes: mola hidatidiforme o neoplasia del trofoblasto y a partir de ahí realizar el tratamiento y vigilancia que corresponde según cada caso en particular.

Bibliografía

1. Gestational Trophoblastic Disease. Obstet Gynecol 2006;108:176–87
2. Staging and classification of gestational trophoblastic disease. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2003; 17: 6, pp. 869–883.
3. Epidemiology of gestational trophoblastic Diseases. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2003:17:6. 837–847,
4. Clinical obstetrics and gynecology. 2007;50:1.
5. Clinical presentation and management of molar pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2003; 17:6: 885–892.
6. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2003: 17:6: 893–903
7. Gestational trophoblastic disease. Current Obstetrics & Gynaecology. 2006; 16, 93–99

8. Choriocarcinoma and Gestational Trophoblastic Disease
Obstet Gynecol Clin N Am 2005;:32, 661– 684

9. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Lancet Oncol 2007; 8: 715–24