

Mola Hidatidiforme y Coriocarcinoma

Carlos Manuel Pereira Garro*

Carlos Luis Zúñiga Brenes**

HISTORIA

Es interesante recordar que desde la época de Hipócrates y su pupilo Diocles las molas eran reconocidas como causa de aborto. Actius en el siglo VI antes de Cristo fue el primero en usar el término "hidatide" y Hans Chiari reconoció en 1877 un coriocarcinoma y postuló que era un tumor de origen epitelial. Sanger propuso el término deciduoma maligno para el coriocarcinoma y durante cierto tiempo se usó esta designación. Fue Marchand quien reconoció que en los casos de coriocarcinoma hay dos tipos distintos de células que tienen un origen común: el trofoblasto placentario; antes de Marchand el concepto que prevalecía era que el sincitiotrofoblasto tenía origen materno y el citotrofoblasto era de origen fetal. Después de estudiar la implantación de huevos normales en 1898 Marchand decidió que ambas capas derivan del feto y que el coriocarcinoma era un verdadero tumor trofoblástico. En 1903 Teacher hace una recopilación de todo lo publicado hasta ese momento en coriocarcinoma. Hertig y Sheldon en 1947 publican su primer trabajo sobre clasificación de las molas en grados de I a VI, basándose en la hiperplasia y anaplasia del trofoblasto, poco después estos mismos autores simplifican su clasificación original basándose en los mismos factores de hiperplasia y anaplasia del trofoblasto y deciden clasificar las molas en tres grupos.

PATOGENESIS DE LA MOLA:

Se define la mola hidatidiforme bajo los siguientes conceptos: 1º: ausencia de feto intacto, 2º: Presencia de vellosidades coriales edematosas que culminan en la formación de quistes, 3º Desintegración de vasos sanguíneos y 4º grado variable de proliferación trofoblástica. En 1943 Hertig sugirió que el mecanismo patogénico principal en el desarrollo de la mola es la muerte o la lesión del huevo durante el período crítico entre la 3ª y 5ª semanas de gestación, cuando la circulación fetal se fusiona con el Corion y el trofoblasto sobrevive y prolifera faltando la circulación, porque toma los componentes nutritivos de la sangre materna del espacio intervelloso. En apoyo de esta teoría está la observación de que en abortos tempranos, pueden demostrarse grados variables de edema de las vellosidades en la placenta y en las placentas a término pueden encontrarse edema de las vellosidades periféricas, donde la circulación fetal es precaria o está ausente. Estas variaciones normales sugieren que en casos ocasionales (uno en dos mil embarazos) la placenta junto con el huevo lesionado y sus membranas es retenido y se desarrolla la clásica mola alrededor de la semana 17ª. En resumen: a) En los abortos espontáneos el huevo patológico se encuentra frecuentemente en las etapas tempranas de la gestación (alrededor de la décima semana).

* Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México C.C.S.S.

** Servicio de Ginecología del Hospital México C.C.S.S.

b) Los huevos patológicos muestran una mayor incidencia de vellosidades hidatidiformes (50-75%), que los huevos no patológicos (5-15%).

c) En los huevos patológicos, cuanto mayor es la lesión más grande es la incidencia de cambios hidatidiformes en las vellosidades.

d) La edad de las molas transcisionales es aproximadamente de 16 semanas y las clásicas de 17 semanas.

e) Definiendo: entre más temprana sea la muerte del huevo, es mayor el tiempo disponible para el desarrollo de cambios hidatidiformes, debidos a la secreción continuada del trofoblasto. Entre mayor sea la retención del huevo viable, éste es menos patológico, el tiempo de secreción es menor y el edema también menor. Park, St Andrews y Scotland han objetado esta teoría, basándose en las siguientes razones:

a) En un 30 a 50% de los huevos patológicos, no hay cambios hidatidiformes.

b) Si la progresión es continua, las molas transcisionales deberían de ser muy comunes; sin embargo, éstas son muy raras.

c) La explicación dada para la hiperplasia del trofoblasto es muy pobre, pues se asume que la acumulación de líquido en el estroma de las vellosidades sirve de estímulo para la proliferación trofoblástica. Este concepto se opone al mecanismo aceptado de la acumulación de líquido en una estructura quística, se debe a la hiperactividad o hiperplasia del epitelio y no el mecanismo contrario. Park propone un concepto diferente, donde el papel principal lo juega una anomalía trofoblástica primaria que puede ser de dos tipos:

a) Un disturbio de tipo displásico de naturaleza funcional o una neoplasia benigna que no produce alteraciones permanentes para el paciente.

b) Un proceso neoplásico maligno que se disemina y mata rápidamente al paciente.

En la forma benigna el corion anormal no puede soportar la vida embrionaria y se produce un aborto o puede ocurrir que la displasia o neoplasia benigna produzcan una hiperactividad trofoblástica con secreción aumentada de líquido dentro del estroma vellositario comprimiendo los vasos sanguíneos, atrofiándolos y produciendo una mola hidatidiforme. En la forma maligna, la anomalía esencial es la naturaleza maligna del trofoblasto y ésta puede manifestarse después del parto en el caso de un coriocarcinoma que sigue un embarazo normal o la malignidad puede manifestarse tempranamente, evitando el desarrollo del embrión y provocando un aborto al que sigue un coriocarcinoma o finalmente la malignidad puede manifestarse como una alteración funcional que causa hipersecreción con atrofia vascular y muerte embrionaria (mola hidatidiforme) a la que sigue un coriocarcinoma. McKay y colaboradores analizaron el contenido de las vesículas después de aspirar cuidadosamente el líquido y compararon los electrolitos y proteínas de las vesículas molares con el

líquido coriónico normal y el contenido del suero materno obteniendo los resultados siguientes:

| Constituyente | Líquido vesícula molar | Líquido coriónico | Suero materno |
|---------------------|------------------------|-------------------|---------------|
| Sodio | 123.0 mEq/litro | 132.2 | 136.0 |
| Potasio | 6.7 mEq/litro | 5.3 | 5.0 |
| Cloro | 107 mEq/litro | 113.2 | 115.0 |
| Proteínas total | 1.07 grs% | 0.733 | 6.1 |
| Soluto total | 0.254 osmole/litro | No determinado | 0.275 |
| Glucosa | 72.5 mgrs% | 89.0 | 118.7 |
| Calcio | 7.4 mgrs% | No determinado | 9.1 |
| Fósforo inorgánico | 12 mgrs% | 9.6 | 6.9 |
| Fosfatos (Bodansky) | | | |
| Alcalinos | 8.4 U | 4.85 | 2.6 |
| Acidos | 7.5 U | 2.56 | 0.4 |

Mc Kay concluye que el líquido molar es de tipo intersticial y tiene la misma constitución que el líquido de edema y el líquido ascítico.

ETIOLOGIA:

El concepto de falta de desarrollo o muerte del embrión como causa de mola necesita un mecanismo etiológico que lo explique; entre otros se han propuesto los siguientes:

Teoría viral: se han hecho estudios con líquido aspirado de una mola había sufrido una transformación maligna, el cual se pasó a través de un filtro Seitz, se inoculó en la membrana corioalantoidea de embriones de pollo y se produjeron lesiones de tipo proliferativo en el sitio de inoculación y en sitios distantes, tumores mesodérmicos y ectodérmicos en el hígado, que fueron interpretados como lesiones metastásicas. Por examen de este material en el microscopio electrónico se observaron partículas de tipo viral que medían entre 50 y 100 micras. **Teoría genética:** Las aberraciones cromosómicas probablemente ligadas al sexo, explicarían las molas repetidas en una misma paciente. El otro tipo de aberración cromosómica, sería por falta de

separación como ocurre en el mongolismo. Teoría inmunitaria: Las vellosidades coriales "invaden" en forma directa los vasos sanguíneos de la madre produciéndose en algunos casos "deportación placentaria" a pulmones o hígado, lo que podría constituir un estímulo suficiente para producir una respuesta antigénica que juega un papel importante en el rechazo de la placenta para producir un aborto. Cuando la respuesta es insuficiente puede haber retención de tejido placentario después de la muerte del huevo con transformación molar o coriocarcinomatosa. Teoría de las infecciones crónicas: La presencia de múltiples molas en una misma paciente han sugerido la posibilidad que exista un factor inflamatorio crónico en la madre del tipo de toxoplasmosis o enfermedad citomegálica que condiciona la degeneración molar. Epidemiología: Existe un grupo de factores diversos como la dieta, nivel socio-económico, nivel cultural, etc. en estas pacientes que pueden jugar un rol muy importante en la etiopatogenia de la mola y que explicarían las diferencias geográficas en la incidencia de la enfermedad trofoblástica. De los reportes de la literatura médica sobre incidencia de mola y coriocarcinoma, en diversas partes del mundo se observa que las cifras más altas corresponden al Asia donde Acosta Sisón en Filipinas, King en Hong Kong y Hasegawa en Japón reportan cifras tan altas como una mola por cada doscientos partos, en cambio en Estados Unidos la incidencia reportada por diferentes autores es diez veces menor (una mola por cada dos mil partos). En Latinoamérica las cifras varían en diversos países: Fernández en Brasil encontró una mola por 1071 partos, Cabrera en Chile 1 en 829, Aramburu en Guatemala 1 en 670, en México Fernández Doblado 1 en 400 y Márquez Monter 1 en 200.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron los archivos del Hospital México desde el inicio de sus labores en setiembre de 1969 hasta diciembre de 1971, con el fin de estudiar todos los casos de enfermedad trofoblástica diagnosticados y tratados en ese centro durante ese lapso. Desde el punto de vista clínico se tabularon los siguientes datos: edad, número de embarazos, partos, abortos, legrados, tiempo de amenorrea, altura uterina, sangrado vaginal, contracciones dolorosas, emesis gravídica, cifras de tensión arterial, pérdida de peso, amniografía, determinación de gonadotropina coriónica y tratamiento. De los archivos del departamento de Patología del Hospital se revisaron todas las laminillas correspondientes a los casos estudiados (entre cinco y ocho muestras de cada caso) teñidas con hematoxilina y eosina y se clasificaron de acuerdo con el método de Hertig y Mansell en tres grados. Además se obtuvo el dato estadístico del número de partos y abortos atendidos en el Hospital México durante el mismo período.

Resultados:

En el período comprendido entre setiembre 1969 y diciembre 1971 se atendieron 7177 partos y 1010 abortos, dando un total de 8187 embarazos y se encontraron 13 molas, 2 corioadenomas de-
tuens y 3 coriocarcinomas, lo que representa una mola por cada 620 embarazos, un corioadenoma por cada 4050 embarazos y un coriocarcinoma por cada 2700 embarazos. La mayor incidencia de enfermedad trofoblástica se encontró en la década comprendida entre 20

y 29 años con cinco molas, un corioadenoma y dos coriocarcinomas (cuadro 1). Con relación al número de embarazos ocho pacientes eran primigestas y cuatro pacientes tenían más de quince embarazos; el promedio para todas nuestras pacientes fue de 3.95 embarazos por paciente (cuadro 2). Un número muy pequeño de pacientes tenían antecedentes de abortos (6 pacientes) (cuadro 3). Los síntomas clínicos más frecuentes fueron el sangrado vaginal y contracciones dolorosas, y el diagnóstico se hizo por clínica en 13 casos. Se hizo amniografía en 8 pacientes y determinación de gonadotropina coriónica en siete casos (Cuadros 4-5-6). El tratamiento instituido en la mayor parte de estas pacientes fue cirugía combinada con quimioterapia (cuadro 8). Cuatro pacientes murieron, dos de ellas con metástasis generalizadas de coriocarcinoma, una con mola tratada con Metotrexate que desarrolló una pancitopenia y una con corioadenoma Destruens tratada con Metotrexate que hizo una aplasia medular (cuadro 9). Del estudio histológico realizado en las trece molas con el fin de clasificadas, obtuvimos los siguientes datos: dos casos grado I, siete casos grado II y cuatro casos grado III.

SUMMARY:

The files of the "Hospital México" were reviewed in order to get all the cases of trophoblastic disease diagnosed and treated in this institution during the period september 1969 to december 1971; there were 13 cases of hydatidiform moles, 2 cases of chorionadenoma destruens and 3 cases of choriocarcinoma; during the same period 8187 pregnant woman were admitted; therefore, the frequency of hydatidiform mole in our material was 1 case for 620 pregnancies, 1 case of choriocarcinoma for 2700 pregnancies, and 1 case of chorionadenoma destruens for 4050 pregnancies. The highest incidence was in patients between 20 to 29 years old, most of them primigravidas. Most of the patients were treated with Surgery and chemotherapy; 4 patients died, 2 with metastasis of choriocarcinoma, 1 with hydatidiform mole treated with Methotrexate who developed pancytopenia and 1 with chorionadenoma destruens, who after the Methotrexate treatment developed aplastic anemia.

CUADRO N° 1

| EDAD | N° CASOS |
|--------------|----------|
| 10 — 19 años | 1 |
| 20 — 29 " | 8 |
| 30 — 39 " | 2 |
| 40 — 49 " | 5 |
| 50 — 59 " | 2 |
| TOTAL | 18 |

CUADRO N° 2

| N° de EMBARAZOS | N° CASOS |
|-----------------|----------|
| 1 | 8 |
| 3 | 1 |
| 4 | 1 |
| 7 | 1 |
| 11 | 2 |
| 14 | 1 |
| 15 | 2 |
| 16 | 2 |
| TOTAL | 18 |

ANTECEDENTES OBSTETRICOS

CUADRO Nº 3

| Nº Expediente | Edad | Embarazos | Partos | Abortos | Legrados |
|---------------|------|-----------|--------|---------|----------|
| 21801485 | 53 a | 15 | 13 | 1 | No |
| 22000360 | 50 | 16 | 14 | 1 | 1 |
| 22102487 | 49 | 14 | 11 | 2 | 2 |
| 22603622 | 45 | 11 | 10 | 0 | — |
| Alfabético | 43 | 11 | 9 | 1 | — |
| 23002616 | 40 | 16 | 13 | 2 | — |
| 23003988 | 40 | 15 | 12 | 2 | — |
| 23003318 | 39 | 7 | 6 | 0 | — |
| 23900412 | 31 | 4 | 3 | 0 | — |
| 24400870 | 25 | 1 | 0 | 0 | — |
| 24504683 | 24 | 2 | 1 | 0 | — |
| 24807169 | 23 | 2 | 1 | 0 | — |
| 24704170 | 23 | 1 | 0 | 0 | — |
| 24704765 | 23 | 1 | 0 | 0 | — |
| 25007834 | 21 | 1 | 0 | 0 | — |
| 25004929 | 21 | 1 | 0 | 0 | — |
| 25102540 | 20 | 3 | 2 | 0 | — |
| 25206668 | 18 | 1 | 0 | 0 | — |

CUADRO N° 4

| SINTOMAS | N° Casos |
|--------------------------|----------|
| Sangrado Vaginal | 17 |
| Contracciones Dolorosas | 11 |
| Emesis Gravídica | 8 |
| Aumento Tensión Arterial | (3) 3 |
| Pérdida de Peso | 1 |

CUADRO N° 5

| Método Diagnóstico | Clinico | Histológico |
|--------------------|---------|-------------|
| N° de Casos | 13 | 5 |

CUADRO N° 6

| Estudio previo a tratamiento | Lab. | Rx |
|------------------------------|------|-----------|
| Amniografía | | 8 |
| Determinación gonadotrofina | | 1/10 = 3 |
| Coriónica | 7 | 1/200 = 1 |
| | | 1/500 = 3 |
| | | |

CUADRO N° 7

| N° EXPEDIENTE | Tiempo Amenorrea | Altura Uterina |
|---------------|------------------|----------------|
| 21801485 | — semanas | 9 cm. |
| 22000360 | 30 semanas | 16 cm. |
| 22102487 | 14 semanas | 22 cm. |
| 22603622 | 17 semanas | 16 cm. |
| Alfabético | 15 semanas | 27 cm. |
| 23002616 | 22 semanas | 24 cm. |
| 23003988 | 10 semanas | 8 cm. |
| 23003318 | 31 semanas | 22 cm. |
| 23900412 | 15 semanas | 23 cm. |
| 24400870 | 30 semanas | 22 cm. |
| 24504683 | 22 semanas | 15 cm. |
| 24807169 | 22 semanas | — |
| 29704170 | 9 semanas | 16 cm. |
| 24704765 | 20 semanas | 13 cm. |
| 25007834 | 10 semanas | 14 cm. |
| 25004929 | 9 semanas | 10 cm. |
| 25102540 | 14 semanas + | — |
| 25206668 | 18 semanas | — |

TRATAMIENTO

CUADRO N° 8

| N° | QUIRURGICO | | | QUIMIOTERAPIA | | |
|------------|------------|---------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------------|
| | Expediente | Legrado | Histero- tomía | Histe- rectomía | Histerecto salping bil | Previo Cirug. |
| 21801485 | sí | — | — | sí | — | — |
| 22000360 | sí | — | — | sí | — | — |
| 22102487 | sí | — | — | — | — | sí |
| 22603622 | sí | — | — | sí | sí | — |
| Alfabético | — | sí | — | sí | — | sí |
| 23002616 | — | — | — | sí | — | — |
| 23003988 | — | — | — | sí | sí | — |
| 23003318 | — | — | — | sí | — | — |
| 23900412 | sí | — | — | — | — | — |
| 24504683 | sí | — | — | — | — | sí |
| 24807169 | sí | — | — | — | — | — |
| 24704170 | — | sí | sí | — | sí | — |
| 24704765 | sí | — | — | — | — | — |
| 25007834 | sí | — | — | — | — | sí |
| 25004929 | sí | — | — | — | — | — |
| 25102540 | sí | — | — | sí | — | sí |
| 24400870 | sí | — | — | sí | — | sí |
| 25206668 | sí | — | — | — | — | — |

DIAGNOSTICO Y EVOLUCION

CUADRO Nº 9

| Nº Expediente | Tipo Histológico | Metástasis | Resultado | Trat. |
|---------------|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| 21801485 | Mola | — | Hasta mayo/71 | Bien |
| 2200360 | Mola | — | Hasta Feb./72 | Bien |
| 22102487 | Coriocarcinoma | Pulmones - Hígado-Vag. | Muerte Dic./69 | |
| 22603622 | Mola | — | Hasta Ener./72 | Bien |
| Alfabético | Corioadenoma D. | — | Latex-10-8-71 | Pos. 1:50 Dil. |
| 23002616 | Mola | — | Hasta Ener./72 | Bien |
| 23003988 | Mola | — | Muerte - Pancitopenia | |
| 23003318 | Mola | — | | |
| 23900412 | Mola | — | Hasta Ener./72 | Bien |
| 24400870 | Coriocarcinoma | Pulmones - Hígado-Ovar. | Muerte | |
| 24504683 | Mola | — | Hasta Ener./72 | Bien |
| 24807169 | Mola | — | | |
| 24704170 | Corioadenoma D. | — | Muerte por aplasia medular | |
| 24704765 | Mola | — | Hasta Ener./72 | Bien |
| 25007834 | Mola | — | Hasta Ener./72 | Bien |
| 25004929 | Mola | — | Embarazo actual 21 semanas | |
| 25102540 | Coriocarcinoma | Pulmones | Hospitalizada | Trat. |
| 25206668 | Mola | — | Hasta Ener./72 | Bien |

TOTALES:

| | | |
|------------------------|------|-------|
| Mola Hidatidiforme | = 13 | casos |
| Corioadenoma Destruens | = 2 | casos |
| Coriocarcinoma | = 3 | casos |

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ACOSTA-SISON, H: Changing altitudes in the management of hydatidiform mole; a report on 196 patients admitted to the Phillipine General Hospital from April 10, 1959, to March 27-1963. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 88: 634-636, 1964.
 - 2.—BENIRSCHKE, K: A review of the pathology of the human placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 84: 1595-1622, 1962.
 - 3.—BREWER, J.I., and Gerbie, A.B: Early development of choriocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynec.* 94: 692-705, 1966.
 - 4.—BREWER, J.I. and others: Hydatidiform mole: a follow-up regimen for identification of invasive mole and choriocarcinoma and for selection of patients for treatment. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 101: 557-563, 1968.
 - 5.—DYKE, P.C., and Fink, L.M: Latent choriocarcinoma cancer 20: 150-154, 1967.
 - 6.—JOHNSON, F.D., Jacobs, Em, Silliphant, W.M. Trophoblastic tumors of the uterus: Problems of metotrexate therapy. *California Med.* 108: 1-13, 1968.
 - 7.—Hammond and others. Primary chemotherapy for Mon Metastatic gestational trophoblastic Neoplasms. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 98: 71-78, 1967.
 - 8.—HAMMOND, C.B. and others. Diagnostic problems of choriocarcinoma and related trophoblastic Neoplasms. *Obstet. Gynec.* 29: 224-229, 1967.
 - 9.—HERTIG, A.T. and Sheldon W.H. Hydatidiform Mole - a pathologic-clinical correlation of 200 cases. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 53: 1-36, 1947.
 - 10.—Female sex organs - Hydatidiform mole and choriocarcinoma Armed Forces Institute of Pathology. 1956.
 - 11.—LLEIVELYN-Jones, D. Management of benign trophoblastic tumors. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 99: 589-594, 1967.
 - 12.—MARQUEZ-MONTER, H., Alfaro de la Vega, G., Robles, M., and Bolio-Cicero, A: Epidemiology and pathology of hydatidiform mole in the General Hospital of México. Study of 104 cases. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 85: 856-864, 1963.
 - 13.—Mole: A Study in a contained polyracial community. *Amer. Obstet. Gynec.* 101: 377-382, 1968.
 - 14.—PARK W. W., and Lees, J.C., Choriocarcinoma a general review. with an analysis of 516 cases. *Arch. Path.* 49: 73-104, 205-241, 1950.
 - 15.—ROSS, G.T., Goldstein, D.P., Hertz, R. and others sequential use of methotrexate and actinomycin D. in the treatment of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic diseases in women. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 93: 223, 1965.
-