

MOLA VESCICOLARE COMPLETA PERSISTENTE CON DISSEMINAZIONE EPATICA FOCALE: CASO CLINICO

Antonino Cavallaro; Salvatore Giovanni Vitale; Roberta Giuca;
Salvatore Rugolo; Antonio Cianci

Azienda Ospedaliero - Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele" G. Rodolico - Unità Operativa di Ginecologia ed Ostetricia - Università degli Studi di Catania

Indirizzo per corrispondenza: Dottorando di ricerca Antonino Cavallaro
Università degli Studi di Catania
Viale dei Platani 54, 95047 Paternò (CT) Italia
tel: +39 095 7912759; fax: +39 095-3781326; e-mail: ninocavallaro@tin.it

ABSTRACT

Vesicular mole, or hydatiform mole, is an anormal product of conception which has in edematous appearance and vesicular expansion of chorionic villi its main distinguishing characteristic. Morphological, histological and cytogenetics variability consents to distinguish between a partial and a complete hydatiform mole. Case report presented is about the clinical history of a patient 21 years old, to which is diagnosed a suspicious complete vesicular mole and that, consequently, is submitted, in the same hospital, to an uterine cavity curettage. After some necessary postoperative exams and after 3 days of hospitalization, patient is discharged with the prescription to make serial tests of serum β -HCG levels. Patient returns in the same hospital 25 days after her discharge, due to unsuccessful β -HCG levels suppression, and then subjected to appropriate diagnostic tests. Successively a oncological counseling it is diagnosed a focal hepatic lesion in the seventh hepatic segment, presumably referable to a metastasis. Patient, classified as a low-risk patient according to the prognostic score system for trophoblastic tumors (FIGO 2000), is discharged with prescription of elaborating a chemiotherapeutic treatment.

Key words: *Vesicular mole; complete; persistent; metastasis; therapy*

RIASSUNTO

La mola vescicolare, o mola idatiforme, è un prodotto anormale del concepimento che ha nell'aspetto edematoso e nella dilatazione vescicolare dei villi coriali la sua principale caratteristica distintiva. La variabilità morfologica, istologica e citogenetica permette di distinguere una mola idatiforme parziale ed una completa. Il case report presentato tratta la storia clinica di una paziente ventunenne cui viene diagnosticata una sospetta mola vescicolare completa, e che viene conseguentemente sottoposta a revisione della cavità uterina. Dopo i dovuti accertamenti postoperatori e tre giorni di ricovero, viene dimessa con l'indicazione ad eseguire controlli seriati dei valori sierici di β -HCG. La paziente ritorna presso lo stesso nosocomio a causa della mancata soppressione dei livelli di β -HCG e quindi sottoposta agli accertamenti diagnostici del caso. Successivamente, ad una consulenza oncologica, viene diagnosticata una lesione focale epatica del settimo segmento, presumibilmente riconducibile a metastasi a distanza. La paziente, classificata a basso rischio sulla scorta del sistema di punteggio prognostico per le neoplasie del trofoblasto (FIGO 2000), viene dimessa con l'indicazione ad eseguire un protocollo terapeutico chemioterapico.

Parole chiave: *Mola vescicolare; completa; persistente; metastasi; terapia*

INTRODUZIONE

La mola vescicolare, o mola idatiforme, è un prodotto anormale del concepimento che ha nell'aspetto edematoso e nella dilatazione vescicolare dei villi coriali la sua principale caratteristica distintiva.

La mola vescicolare è conosciuta fin dall'antichità: Ippocrate, nel IV secolo A.C., la descrisse come "Idropsia dell'utero" e la attribuì alla presenza di acqua insalubre, ma fu solo William Smellie, nel 1700, ad introdurre per primo i termini di "idatide" e "mola". La variabilità morfologica, isto-

logica e citogenetica permette di distinguere una mola idatiforme *parziale* ed una *completa*. Nella mola completa pressoché tutti i villi appaiono cistici e l'embrione è assente; quasi sempre è causata dall'assenza dei cromosomi materni e da un corredo di origine esclusivamente paterno. Nella mola parziale, invece, è possibile riconoscere un embrione, normale o anormale, e due popolazioni di villi coriali: una di aspetto idropico e tipicamente molare, un'altra, invece, di aspetto normale. Essa è caratterizzata da triploidia e solitamente possiede entrambi i corredi cromosomici.

L'incidenza mondiale della mola idatiforme è di 0,5 – 2,5/1000 gravidanze,^{1,2} con picco massimo in estremo Oriente, e in particolare in Indonesia, dove questa risulta essere di 1 su 77 gravidanze.

Il case report presentato riporta la storia clinica di una paziente ventunenne alla quale viene diagnosticata, presso l'Azienda Ospedaliero - Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele" G. Rodolico (Università di Catania, Catania, Italia), una sospetta mola vescicolare completa e che viene conseguentemente sottoposta, presso il medesimo nosocomio, a revisione della cavità uterina. Dopo i dovuti accertamenti postoperatori e tre giorni di ricovero, viene dimessa con l'indicazione ad eseguire controlli seriati dei valori sierici di β -HCG. Tuttavia, a distanza di 25 giorni dalla dimissione, torna in ospedale a causa della mancata soppressione di tali livelli. Viene sottoposta agli accertamenti diagnostici del caso e successivamente inviata a consulenza oncologica. All'esame ecografico addominale, viene riscontrata una lesione focale epatica del settimo segmento, presumibilmente riconducibile a metastasi a distanza. La paziente, classificata a basso rischio sulla scorta del sistema di punteggio prognostico per le neoplasie del trofoblasto (FIGO 2000), viene dimessa con l'indicazione ad eseguire, in regime di Day-Hospital, un protocollo terapeutico chemioterapico.

Caso Clinico

Riportiamo il caso di una donna di 21 anni, primigravida alla undice-

sima settimana di gestazione, che giunge presso il nostro Pronto Soccorso lamentando continue metrorragie recidivanti alla terapia, accompagnate da nausea e vomito. Alla raccolta dell'anamnesi la paziente riferisce di non aver effettuato alcun esame ecografico in precedenza.

All'esame ginecologico si apprezza la presenza di un utero aumentato di volume rispetto all'epoca di amenorrea e di modeste perdite ematiche di colore rosso-scuro di provenienza dal canale cervicale. Le regioni annessiali non presentano alcuna tumefazione.

Vengono effettuati gli esami ematochimici di routine, prove di coagulazione, esame delle urine completo e dosaggio β -HCG dai quali si rileva un lieve stato di anemizzazione e valori di β -HCG pari a 137.829 mIU/mL. Vengono inoltre effettuati i dosaggi di fT3, fT4, TSH ed ormoni anti-tiroide, che risultano essere nella norma. Si provvede all'esecuzione di un esame ecografico transvaginale, dal quale si evidenzia la presenza di materiale disomogeneo, iperecogeno, e frammisto a grossi coaguli che occupano l'intera cavità uterina. Non si evidenzia alcun embrione e gli annessi appaiono in sede, regolari per morfologia, volume ed ecostruttura (**figura 1**).

La paziente viene dunque ricoverata, per le cure del caso, per sospetta mola vescicolare completa. L'intervento di revisione strumentale della cavità

Figura 1: Presenza di materiale disomogeneo in cavità uterina ed assenza dell'embrione a 11 settimane di gestazione (Riscontro ultrasonografico).



uterina viene effettuato in terza giornata e il materiale ovarico estratto viene inviato per l'esame istologico e citogenetico. A distanza di due giorni dall'intervento si esegue un nuovo dosaggio della β -HCG, il cui valore risulta essere di 10692 mIU/mL, e un controllo ecografico, dal quale si evidenzia l'assenza di echi da riferire a residui di materiale ovarico in sede uterina.

Il referto dell'esame istologico descrive la presenza di: lembi di decidua gravidica, alcuni dei quali in regressione ed infiltrati da granulociti; lembi di tessuto necrotico; villi coriali, alcuni con edema stromale e ampia cisterna centrale, quasi tutti con marcata iperplasia circonferenziale del trofoblasto e con discrete atipie nucleari; assenza di capillari fetali. Indice di proliferazione nucleare MIB1/Ki67 alto (70-80%). Il reperto depone, dunque, per mola vescicolare completa, con cariotipo normale (46, XX).

La paziente viene, quindi, dimessa in sesta giornata con consiglio di dosare settimanalmente i valori della β -HCG fino al loro azzeramento. Si programma visita ginecologica di controllo dopo 40 giorni. La paziente torna alla nostra osservazione trascorsi 25 giorni, a causa della persistenza di valori elevati di β -HCG (1169 mIU/mL) e viene sottoposta ad un secondo ricovero. Vengono eseguiti esami ematochimici, ecografia pelvica, Rx torace ed ecografia addome superiore. Dagli accertamenti si evidenzia la presenza, a livello del settimo segmento epatico, di un'immagine ipoecogena, rotondeggiante, a margini irregolari, del diametro di 1,6 cm circa, meritevole di approfondimento diagnostico con esame TC.

Si programma a questo punto una consulenza oncologica, che consiglia l'esecuzione di TC encefalo-torace addome completo con mezzo di contrasto. Il referto conferma la presenza, a livello epatico, di una lesione riferibile a metastasi da patologia neoplastica primitiva. La paziente, che sulla scorta del sistema di punteggio prognostico per le neoplasie del trofoblasto (FIGO 2000) è classificata come "a basso rischio", viene dimessa con indicazione all'elaborazione di un protocollo terapeutico chemioterapico.

Discussione

Come riportato nell'introduzione, si definisce

mola vescicolare un prodotto del concepimento anormale che ha nell'aspetto edematoso e nella dilatazione vescicolare dei villi coriali la sua principale caratteristica distintiva. L'aspetto macroscopico della mola completa conclamata è dirimente: i villi coriali sono rigonfi, appaiono come un ammasso di formazioni cistiche translucide contenenti un fluido chiaro o roseo, di dimensioni variabili, da pochi millimetri fino a 3 cm di diametro. Al microscopio è possibile riscontrare l'iperplasia del trofoblasto, con degenerazione idropica dello stroma dei villi e assenza dei capillari fetali al loro interno.

Da un punto di vista genetico si rileva un cariotipo diploide che nel 90% circa dei casi è femminile (46 XX), con corredo cromosomico di esclusiva derivazione paterna. Tuncer et al. hanno studiato la ricorrenza della mola in donne con partners diversi, attribuendo, pertanto, la patogenesi ad un'anomalia primitiva degli ovociti.³

Il più frequente meccanismo di origine della mola completa è la fertilizzazione di un ovocita anucleato o con nucleo inattivato da parte di un singolo spermatozoo e dalla successiva duplicazione del corredo apolide.⁴ Nel 20-25% dei casi, tuttavia, un ovocita anucleato viene fertilizzato da due cellule spermatiche;⁵ terza possibile causa, estremamente rara, è la fertilizzazione di un ovocita vuoto da parte di una cellula spermatica diploide.⁶ La causa di enucleazione di un ovocita non è chiara; è stata ipotizzata la non disgiunzione di tutti i cromosomi durante la meiosi, con formazione di un globulo polare contenente tutti i cromosomi. Le indagini citogenetiche rivelano una maggiore frequenza del cariotipo 46 XX, in una minoranza dei casi si ritrova 46 XY mentre non è mai stato ritrovato il cariotipo 46 YY, probabilmente perché è necessario almeno un cromosoma X per la sopravvivenza. Come di norma il DNA mitocondriale è di origine materna.⁷

La mola che origina da una sola cellula spermatica è detta "omozigote", quella che deriva dalla fertilizzazione di due spermatozoi è chiamata "dispermica o eterozigote". In passato si riteneva che quest'ultima fosse a maggior rischio di malignità.⁸

La sintomatologia tipica di questa patologia trova spiegazione nella presenza di tessuto trofoblastico costituito da cellule con patrimonio genetico pre-

valentemente, se non esclusivamente, di origine paterna e pertanto riconosciuto come "estraneo" dall'organismo materno.

La mola, infatti, si presenta con metrorragia nel 97% dei casi, causata dallo spiccato potere istolitico, angiotropo ed invasivo del prodotto anormale del concepimento. A volte la ritenzione di sangue all'interno della cavità uterina provoca sovradistensione dell'utero e anemizzazione della paziente. La comparsa di perdite genitali di liquido scuro si spiega con l'ossidazione di sangue ritenuto. Un sintomo frequente è l'iperemesi gravidica, a cui si può associare ipertiroidismo. Cisti ovariche teco-luteiniche arrivano alle dimensioni di 10 cm di diametro e appaiono plurilobulate, probabilmente per le elevate concentrazioni di β -hCG proveniente dal trofoblasto molare. L'utero è di consistenza soffice e di volume superiore a quello atteso per l'epoca di amenorrea, data la presenza di tessuto molare.

I sintomi compaiono generalmente a 6-8 settimane gestazionali e, senza trattamento, l'espulsione spontanea si verifica tra la 16^a e la 18^a settimana. La gravidanza molare che prosegue fino al II trimestre, nel caso in cui la mola sia di grosse dimensioni e produca concentrazioni elevate di β -hCG, può complicarsi con l'insorgenza di preeclampsia (15-20%).

Le complicanze sono causate dalle cisti teco-luteiniche, le quali possono andare incontro a torsione, emorragia o rottura realizzando un quadro di addome acuto che richiede un intervento in urgenza. Altre possibili complicanze sono legate allo svuotamento uterino: per il passaggio nel circolo sistemico di emboli di trofoblasto si potrebbe verificare un'embolia polmonare acuta, oppure nel caso in cui gli emboli non occludano totalmente i vasi polmonari si potrebbero instaurare delle metastasi polmonari, causa di decesso per la paziente qualora non regrediscono nel giro di qualche tempo.

Attualmente la diagnosi viene effettuata precocemente mediante ecografia: la mola appare con tipico aspetto "a tempesta di neve", tessuto disomogeneo all'interno della cavità uterina di aspetto spongioso con vacuolizzazioni interne. I valori di hCG, sintetizzata dal trofoblasto, sono di solito più elevati rispetto ad una gravidanza normale, ma poiché i ranges sono molto variabili è più utile

il monitoraggio post-trattamento del β -hCG (la frazione α è simile all'LH e potrebbe essere confusa con questa per un fenomeno di cross-reattività). Uno studio di Genest et al. conclude che nel 46% delle pazienti studiate con mola completa c'è una concentrazione di β -hCG superiore a 100.000 mUI/ml.⁹ La diagnosi di certezza si fa con l'esame istologico.

Oltre l'80% delle gravidanze molarie guariscono definitivamente dopo la revisione strumentale della cavità uterina. Tuttavia, come palesemente dimostrato dal caso clinico da noi riportato, nel 20% delle mole complete non si ha la remissione spontanea della malattia dopo la revisione della cavità uterina, e in questi casi si parla di malattia trofoblastica persistente. Questa condizione, caratterizzata dalla persistenza del trofoblasto, con elevati livelli sierici di β -hCG, si presenta con due quadri patologici diversi: la mola invasiva o il coriocarcinoma. Nel caso di mola completa, l'invasione uterina locale si verifica nel 15% circa dei casi, mentre si osserva una metastatizzazione a distanza nel 3-4% delle pazienti (nel caso di mola parziale la malattia trofoblastica persistente non è mai metastatica).

La terapia della malattia trofoblastica persistente viene effettuata sulla base di uno score prognostico, che assegna ogni paziente ad uno specifico gruppo di rischio (basso o alto). Nel settembre del 2000, la FIGO ha approvato una nuova stadiazione dei tumori del trofoblasto gestazionale ed un nuovo sistema di punteggio prognostico; si definisce a basso rischio una paziente con uno score ≤ 6 , ad alto rischio se lo score è ≥ 7 .¹⁰

Il Methotrexate (MTX) è il farmaco di prima scelta nelle pazienti che, come quella riportata in questo case report, sono classificate a basso rischio; la somministrazione di calcio folinato riduce la tossicità sistemica del chemioterapico.

Nelle pazienti che, invece, sono classificate ad alto rischio, la terapia attualmente più utilizzata è una polichemioterapia secondo lo schema EMA-CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomomicina D - Ciclofosfamide, Vincristina), che risulta ben tollerata e con tossicità contenuta^{11,12}

Bibliografia

1. Lara FM, Avarado AM, Candekaria M, et al. Gestational trophoblastic disease. Experience at National Institut of Cancerology. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73:308-14.
2. Indracciolo U, Giannone L, Canonico S, et al. Sensitivity, specificità, predictive positive and negative value of the main clinical signs and symptoms of hydatiform mole. *Minerva Ginecol. Jun* 2006; 58:249-54.
3. Tuncer ZS, Bernstein MR, Wang J, et al. Ripetitive hydatiform mole with different male partners. *Gynecol Oncol* 1999; 75:224-6.
4. Lawler SD, Povey S, Fisher RA, et al. Genetic studies on hydatidiform moles. The origin of complete moles. *Ann Hum Genet* 1982; 46:209-22.
5. Kovacs BW, Shabbabrami B, Tast DE, et al. Molecular genetic analysis of complete hydatidiform moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 54:143-52.
6. Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, et al. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1807-20.
7. Azuma C, Saji F, Tokugawa Y, et al. Application of gene amplification by polymerase chain reaction to genetic analysis of molar mitochondrial DNA: the detection of anuclear empty ovum as the cause of complete mole. *Gynecol Oncol* 1991; 40:29-33.
8. Wake N, Seki T, Fujita H, et al. Malignant potential of homozygous and heterozygous complete moles. *Cancer Res* 1984; 44:1226-30.
9. Genest DR, Laborde O, Berkowitz RS, et al. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1991; 78:402-9.
10. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trofoblastic disease: description and clinical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:73-7.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. The management of gestational trophoblastic disease. *Clinical Green Top Guideline Number 19 London: RCOG; 1999.*
12. World Health Organization Scientific Group on Gestational Trophoblastic Disease. *Thecnical Report Series No. 692. Geneva, World Health Organization, 1983.*