

Doença trofoblástica gestacional: lições de um caso paradigmático

Trophoblastic gestational disease: lessons from a paradigmatic case

Weverton Cesar Siqueira¹, Samuel Gonçalves da Cruz¹, Sérgio França Lara¹, Priscila Soares Cury¹, Frederico Vilanova Monken¹, Natália Nascimento Barros¹, Priscila Jordana Costa Valadares¹, Renata Soares Paolinelli Botinha Macedo¹, Flávia Franco Frattesi², Sofia Fakher Fakhouri³

RESUMO

Paciente de 23 anos, admitida na urgência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais com dor abdominal aguda, sangramento vaginal e distensão abdominal. Na admissão hospitalar, apresentava β -hCG sérico de 1.034.209 UI/L e, ao exame especular, eliminou material vesicular pela vagina. A ultrassonografia era sugestiva de doença trofoblástica gestacional (DTG), confirmada por exame anatomopatológico. Apresentava dois nódulos pulmonares à tomografia computadorizada. Foi realizado tratamento com metotrexato, com melhora clínico-laboratorial.

Palavras-chave: Mola Hidatiforme; Neoplasias Trofoblásticas; Hemorragias na Gravidez; Primeiro Trimestre da Gravidez.

ABSTRACT

G.G.A., 23 years old, admitted at the urgency department of Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais with abdominal pain, vaginal bleeding and distended abdomen. She had a seric β -hCG of 1.034.209 UI/L, and eliminated vesicular material through the vagina during the exam. The ultrasonography was suggestive of trophoblastic gestational disease, that was confirmed with the anatomopathologic exam. Thoracic Computed Tomography revealed two pulmonary nodules. She is receiving chemotherapy (metothrexate) with clinical and laboratorial improvement.

Key words: Hydatidiform Mole; Trophoblastic Neoplasms; Pregnancy; Hemorrhage; Pregnancy Trimester, First.

INTRODUÇÃO

G.G.A., 23 anos de idade, parda, casada, do lar; previamente hígida, foi admitida no serviço de urgência do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais com dor e distensão abdominal, tosse seca, sangramento vaginal irregular com piora progressiva, há uma semana. Negava alterações urinárias, intestinais e febre. A data da última menstruação era incerta. Os ciclos menstruais eram regulares, com fluxo normal. Não estava em uso de nenhum método anticoncepcional. Tinha histórico de duas gestações prévias, com partos por via cesariana devido à desproporção cefalo-pélvica. O último parto fora realizado há seis meses.

¹ Acadêmico da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
² Médica-residente de Ginecologia e Obstetrícia – Hospital das Clínicas da UFMG.
³ Médica-preceptora do Hospital das Clínicas da UFMG.

Instituição:
Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas da UFMG

Endereço para correspondência:
Av. Prof. Alfredo Balena, 190
Santa Efigênia
Belo Horizonte, MG.
Departamento de GOB, 2º andar
E-mail: weverton.csiqueira@gmail.com

A paciente apresentava-se, à admissão hospitalar, com estado geral preservado e bem orientada; afebril, normotensa, eupneica; mucosas hipocoradas (3+/4) e hidratadas; perfusão capilar periférica adequada; exame dos aparelhos cardiovascular e respiratório normais. O abdômen estava normotenso, doloroso difusamente à palpação profunda, sem defesa. O útero localizava-se à altura da cicatriz umbilical, doloroso à mobilização; material de aspecto vesicular no canal vaginal oriundo da cavidade uterina, liberado em grande quantidade, visualizado ao exame especular; ao toque vaginal, colo amolecido, três centímetros de dilatação e fórnice posterior abaulado.

A ultrassonografia (US) endovaginal revelou útero aumentado de volume (1651 mL), com múltiplas vesículas anecoicas (aspecto flocular) na cavidade uterina, anexos aumentados e multicísticos - direito com 477 mL e esquerdo com 212 mL. Presença de líquido livre na pelve. Não visualizado feto. Radiografia de tórax sem alterações.

Grupo sanguíneo A, fator Rh positivo. O hemograma apresentava hemoglobina (Hb): 9,5 g/dL; hematócrito (Hct): 29,1%; plaquetas (Plq): 295.000/mm³; leucócitos (Leu): 23.460/mm³. A β -hCG estava em 1.034.209 UI/L.

A paciente foi internada com suspeita de doença trofoblástica gestacional, e procedeu-se à aspiração a vácuo guiada por US. Apresentou, após esse procedimento, Hb: 6,6 g/dL; Hct: 20,5 %; Plq: 269.000/mm³; Leu: 15.700/mm³ com 9% de bastonetes (1.413), TSH e T4 normais. Foi realizada transfusão de 600 mL de concentrado de hemácias.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax revelou derrame pleural moderado à direita, dois nódulos de aspecto inespecífico, um em cada ápice pulmonar. A TC de abdômen revelou ascite volumosa e útero de volume aumentado. A US endovaginal, dez dias após o procedimento, revelou endométrio de 8,4 mm e líquido livre na cavidade uterina.

Recebeu alta hospitalar estável. O resultado de exame anátomo-patológico revelou a presença de mola hidatiforme completa (Figura. 1).

A paciente continuou acompanhada em cuidado secundário ambulatorial, em uso de metotrexato, com administração intercalada intravenosa e oral. O controle do tratamento foi realizado pela dosagem sérica de β -hCG (Tabela 1). A involução do volume uterino está representada na Figura 2.

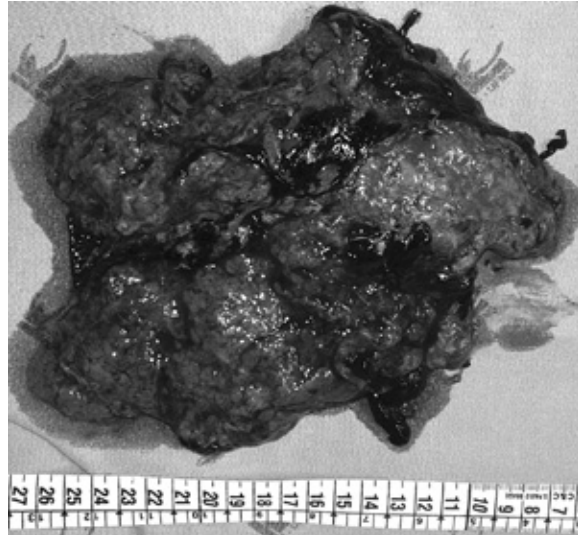


Figura 1 - Material placentário em grande volume expelido espontaneamente por via vaginal. Observar estruturas vesiculares e coágulos sanguíneos na superfície.

Tabela 1 - Evolução do B-hCG sérico após a admissão hospitalar

B-hCG (mUI/L)	Dia após admissão
1.034.209	Primeiro
4.312	Décimo primeiro
999	Trigésimo
63,43	Trigésimo oitavo

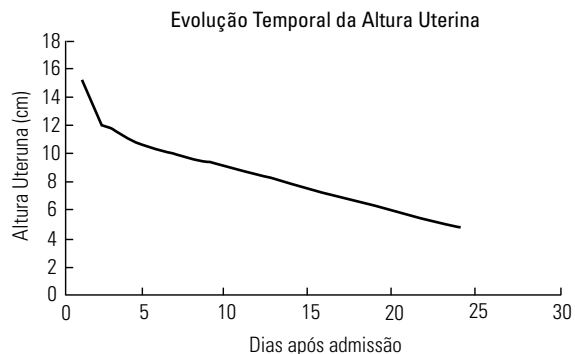


Figura 2 - Altura uterina x Dias após admissão

DISCUSSÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende grupo heterogêneo de doenças que se originam do epitélio trofoblástico da placenta, portanto de ori-

gem fetal.¹ É constituída por: mola hidatiforme completa (MHC), mola hidatiforme incompleta, neoplasia trofoblástica gestacional invasiva ou persistente (mola invasora), coriocarcinoma, tumor trofoblástico do sítio placentário e tumor trofoblástico epitelióide.¹ A mola hidatiforme (completa e incompleta) é doença benigna que corresponde a 80% dos casos; as outras são malignas, com tendência a invasão local e a metastatizar, podendo se originar de mola ou qualquer outro evento gestacional, incluindo gestação ectópica. Os fatores de risco incluem extremos de idade materna (maior de 35 e menor de 20 anos), história prévia de DTG, tabagismo e nuliparidade. As manifestações clínicas são sangramento vaginal disfuncional, útero aumentado para a idade gestacional, dor ou incômodo pélvico, cistos tecoluteínicos (massas anxiais), anemia, hipertireoidismo, liberação vaginal de vesículas hidrópicas (nos casos de mola) e pré-eclâmpsia antes de 20 semanas. O diagnóstico definitivo é realizado pelo estudo histopatológico. A mola hidatiforme (completa e incompleta) é caracterizada por vilos hidrópicos de 0,5 a 2,0 cm de diâmetro, com quantidade variável de material necrótico-hemorrágico. Diferenciam-se entre si pela presença de feto ou material fetal na mola incompleta ou parcial. Tem sido amplamente demonstrada a origem androgênica da MHC, ou seja, a presença de DNA nuclear exclusivamente paterno.³⁻⁵ A maioria é 46XX e surge da fertilização de um pronúcleo vazio por um espermatozóide haplóide que sofre duplicação, referida como diploidia diândrica, ou pela fertilização de um ovo vazio por dois espermatozoides (dispermia diândrica). Outros cariótipos são relatados, incluindo os tetraplóides. Na mola incompleta, o feto é abortado logo no início da gestação devido a esses defeitos de fertilização.

O desenvolvimento de manifestações clínicas agressivas tamanho uterino muito aumentado, anemia, pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo ou hiperêmese gravídica) são atualmente menos frequentes, provavelmente devido ao amplo uso da US, que permite diagnóstico mais precoce, entre a 8,5ª e a 9,5ª semanas de amenorreia; entretanto, não há mudança significativa em relação à incidência de tumores trofoblásticos gestacionais (TTG).

O esvaziamento molar é preferencialmente realizado por aspiração a vácuo, sobretudo nas pacientes que desejam preservar a fertilidade.⁸ O sangramento diminui, e o tamanho uterino regride rapidamente após o procedimento. Devem ser administradas imunoglobulinas anti-Rh após o procedimento nas pacientes Rh negativo para se evitar isoimunização.

Histerectomia é opção para pacientes com prole definida, principalmente, em mulheres acima de 40 anos, que possuem maior risco de malignização. A histerectomia elimina o risco de doença invasiva local, entretanto, não previne o surgimento de metástases.

O risco de TTG, após esvaziamento uterino, é de aproximadamente 15% a 20% nos casos de MHC, e 4% possuem doença metastática (31% e 9% de invasão local e metástases, respectivamente, nos casos de alto risco; 3,4% e 0,6%, nos casos de baixo risco).⁹ São consideradas pacientes com MHC de alto risco as que possuem β -hCG sérico maior que 100.000 mUI/mL ao diagnóstico, aumento excessivo do útero e presença de cisto ovariano luteínico maior que 6 cm.¹⁰ As mulheres mais velhas também têm risco aumentado de desenvolver TTG pós-molar, com 37% e 56% nas que possuem mais de 40 e de 50 anos de idade, respectivamente.^{11,12} Esse risco é significativamente menor nos casos de mola incompleta (1% a 6% dos casos).^{13,14}

Nos casos de MHC de alto risco¹⁵ e naqueles em que o seguimento com a dosagem seriada de β -hCG é difícil, propõe-se a realização de quimioterapia profilática em monoterapia (metotrexato, dactinomicina e, mais recentemente, actinomicina D¹⁶), com o risco de desenvolvimento de TTG de 50 para 10% a 15%.^{17,18}

O acompanhamento clínico deve ser feito após o esvaziamento uterino, com dosagens semanais de β -hCG, até que atinja nível indetectável por três semanas consecutivas, e, então, mensalmente, por seis meses. O risco de desenvolvimento de TTG é próximo de zero depois que o hormônio atinge níveis indetectáveis.¹⁹⁻²¹

A contracepção efetiva é essencial durante o período de acompanhamento. Os dispositivos intrauterinos não devem ser usados até que seja obtida a normalização do β -hCG devido ao maior risco de perfuração uterina, sangramentos e infecção, caso esteja presente algum tumor residual. A contracepção oral é comumente o método de escolha.²²⁻²⁴

Verificou-se, neste caso, que a paciente de 23 anos de idade, com duas gestações normais prévias e sem história pessoal e familiar de DTG, possuía valor extremamente alto de β -hCG (maior que um milhão), entretanto, sem manifestações decorrentes deste hormônio (hiperêmese gravídica, hipertireoidismo, pré-eclâmpsia precoce). Por outro lado, ocorreram manifestações graves como hemorragia vaginal intensa e que suscitaram hemotransfusão (uma vez que os níveis de Hb chegaram a 6,6 g/dL), distensão abdominal e volume uterino aumentado (na altura da cicatriz umbilical, correspondendo a gestação de 20 semanas), e perda es-

pontânea de grande quantidade de material placentário vesicular e hemorrágico, por via vaginal (Figura. 1).

Constataram-se nódulos em ambos os ápices pulmonares, que poderiam decorrer de metástases da MHC. Os pulmões são o sítio mais frequente de metástases em casos de mola invasora, entretanto, deve-se considerar que os nódulos pulmonares podem ter outra etiologia como processos granulomatosos crônicos (tuberculose, paracoccidiodomicose, granulomatose de Wegener), neoplasias de outra natureza e até cicatriz fibrótica de processo antigo. O seguimento deve ser feito com TC de tórax após quimioterapia, e normalização dos valores de β -hCG sérico. Há relatos, entretanto, de casos de persistência da imagem de nódulos pulmonares submetidos à biópsia, com a histologia indicando fibrose e necrose de metástases.²⁵

A DTG é importante causa de hemorragia vaginal no primeiro trimestre de gestação e, apesar de se desconhecerem alguns aspectos de sua etiologia, avanços no diagnóstico, tratamento e seguimento das pacientes têm sido obtidos. A maioria das mulheres com DTG pode ser curada e ter seu futuro reprodutivo preservado desde que o seguimento seja realizado de forma criteriosa.

REFERÊNCIAS

1. ACOG Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin #53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:1422-3.
2. Benedet JL, Bender H, Jones 3rd H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 70(2):209-62.
3. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature.* 1977; 268(5621):633-4.
4. Kajii T. The road to diploid androgenesis (the Japan Society of Human Genetics award lecture). *Jinru Idengaku Zasshi.* 1986; 31(2):61-71.
5. Kajii T, Kurashige H, Ohama K, Uchino EXY and XX complete moles: clinical and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150(1):57-64.
6. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995; 86:775.
7. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995; 86:775.
8. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med.* 1996; 335:1740-8.
9. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med.* 1996; 335:1740-8.
10. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol.* 1995; 22:157-60.
11. Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura Y, Uchino H, Kashimura M, Matsuyama T. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol.* 1985; 20:53-61.
12. Tow WSH. The influence of the primary treatment of hydatidiform mole on its subsequent course. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1966; 73:544-52.
13. Feltmate CM, Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME, et al. Clinical characteristics of persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform molar pregnancy. *J Reprod Med.* 2006; 51:902-6.
14. Hancock BW, Nazir K, Everard JE. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform mole: incidence and outcome. *J Reprod Med.* 2006; 51:764-6.
15. Limpongsanurak S. Prophylactic actinomycin D for high-risk complete hydatidiform mole. *J Reprod Med.* 2001; 46: 110-6.
16. Kim DS, Moon H, Kim KT, Moon YJ, Hwang YY. Effects of prophylactic chemotherapy for persistent trophoblastic disease in patients with complete hydatidiform mole. *Obstet Gynecol.* 1986; 67:690-4.
17. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol.* 1995; 22:157-60.
18. Kashimura Y, Kashimura M, Sugimori H, Tsukamoto N, Matsuyama T, Matsukuma K, et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole: five to 15 years follow-up. *Cancer.* 1986; 58:624-9.
19. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human chorionic gonadotropin follow-up in patients with molar pregnancy: a time for reevaluation. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:732-6.
20. Wolfberg AJ, Growdon WB, Feltmate CM, Goldstein DP, Genest DR, Chinchilla ME, et al. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:393-6.
21. Wolfberg AJ, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS, Lieberman E. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:551-4.
22. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, Boyce JB, Gore H, Twigg LB, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group study). *Amer J Obstet Gynecol.* 1989; 160:805-11.
23. Deicas RE, Miller DS, Rademaker AW, Lurain JR. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol.* 1991; 78:221-6.
24. Ho Yuen B, Burch P. Relationship of oral contraceptives and the intrauterine contraceptive devices to the regression of concentrations of the beta subunit of human chorionic gonadotropin and invasive complications after molar pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol.* 1983; 145:214-7.
25. Murta EFD, Fatureto MC. Persistência da Imagem Metastática Pulmonar Após Tratamento de Doença Trofoblástica Gestacional. *Ver Bras Ginec Obst.* 1999; 21(1):55-8.