

# Mola hidatiforme parcial recorrente evoluindo para neoplasia trofoblástica gestacional

Recurrent partial hydatidiform mole evolving to gestational trophoblastic neoplasia

Leda Ferraz<sup>1</sup>  
Consuelo Lozoya<sup>2</sup>  
Patrícia de Fátima Lopes<sup>2</sup>  
Valéria Moraes<sup>3</sup>  
Joffre Amim-Júnior<sup>4</sup>  
Jorge Rezende-Filho<sup>4</sup>  
Antonio Braga<sup>4,5</sup>

## Palavras-chave

Doença trofoblástica gestacional  
Mola hidatiforme  
Recorrência  
Quimioterapia

## Keywords

Gestational trophoblastic disease  
Hydatidiform mole  
Recurrent  
Chemotherapy

## Resumo

Mola hidatiforme parcial recorrente é evento em que há repetição da mola hidatiforme parcial. Há cerca de 100 casos relatados na literatura e dúvida se essa entidade pode evoluir para neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar. Apresenta-se relato de caso de paciente com recorrência de mola hidatiforme parcial em que houve aumento de embriopatia, bem como transformação maligna da mola parcial recorrente. Empregou-se quimioterapia com Methotrexate para induzir cura. Não obstante seja ocorrência rara, a importância deste relato encontra-se na evidência de neoplasia trofoblástica gestacional em recorrência de mola hidatiforme parcial, determinando vigilância hormonal rigorosa para detectar a malignização desses blastomas.

## Abstract

Recurrent partial hydatidiform mole is an event of repetitive partial hydatidiform mole. It has been reported around 100 cases in the literature and it is still unclear if this entity can evolve to postmolar gestational trophoblastic neoplasia. In this report, it is presented a case of recurrent partial hydatidiform mole with an increase in embryologic alterations, as well as malignization of recurrent partial hydatidiform mole. Chemotherapy with Methotrexate regimen was used to induce remission. Although rare, the importance of this report relies on the evidence of gestational trophoblastic neoplasia in recurrent partial hydatidiform mole, demanding straight hormonal surveillance to detect malignization of these tumors.

Estudo realizado na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Professora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Chefe de Clínica da Maternidade do Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>4</sup>Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>5</sup>Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFF; Diretor do Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro (Maternidade Escola da UFRJ, Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF e 33ª Enfermaria – Maternidade da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Antônio Braga – Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rua das Laranjeiras, 180 – Laranjeiras – CEP: 22240-003 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: bragamed@yahoo.com.br

**Conflito de interesse:** não há.

## Introdução

Mola hidatiforme parcial (MHP) é moléstia reprodutiva caracterizada por fecundação anômala e que compõe, com a mola hidatiforme completa (MHC), o espectro benigno da doença trofoblástica gestacional (DTG). Em sua caracterização etiopatogênica, cerca de 75 a 80% das MHP decorrem de diandria<sup>1</sup>. Nesse processo de diandria, há dois mecanismos citogenéticos distintos: dispermia, quando um ócito é fecundado por dois espermatozoides, gerando ovo triploide, ou a fertilização por espermatozoide contendo carga genética diploide por falha na meiose 1, ambos os mecanismos gerando zigoto com conteúdo genético nuclear de 69 XXX, 69 XXY ou 69 XYY (sabe-se que ovo 69 YYY não é célula vitanda)<sup>2-4</sup>. É mola hidatiforme recorrente acontecimento extraordinário que acomete mulheres no menacme, em que há repetição da mola hidatiforme<sup>5</sup>. Sabe-se que a gravidez molar aumenta em 20 a 40 vezes a chance de ter-se uma nova mola hidatiforme em gravidez subsequente<sup>5</sup>. Ainda assim, isso ocorrerá em apenas 1-2% das pacientes com história de gravidez molar anterior<sup>6-9</sup>.

Situação excepcional diz respeito à recorrência de MHP. Com pouco menos de 40 anos da descrição original e cerca de 100 casos relatados, é a exceção do raro<sup>10-13</sup>. Essas formas clínicas de DTG recorrente, ainda que não apresentem de hábito piora nos parâmetros histológicos em termos de hiperplasia/anaplasia do trofoblasto, cursam com aumento de embriopatias nos abortos molares. Há, porém, dúvida se essa entidade pode evoluir para as formas malignas e metastáticas de DTG — a constituir a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) na gravidez molar recorrente.

Neste relato de caso, apresenta-se história de paciente com MHP recorrente que cursou com transformação maligna, exigindo quimioterapia para promover remissão. Além de encorpar a casuística desse evento clínico raro, é de real interesse narrar a evolução tumultuada que seguiu a história clínica dessa recorrência de MHP, demonstrando que a entidade pode cursar com transformação maligna e necessitar de quimioterapia para induzir remissão da neoplasia.

Segue breve revisão da literatura cotejando experiências.

## Relato do caso

Cumpramos ressaltar que o relato deste caso foi elaborado após consentimento informado da paciente, seguindo as orientações do Código de Ética Médica – Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1931/2009 e observando os Princípios Éticos para Pesquisa Médica Envolvendo Indivíduos Humanos compilados na Declaração de Helsinki (1964) e atualizada pela Assembleia Geral da Associação Médica Mundial ocorrida em Fortaleza (2013).

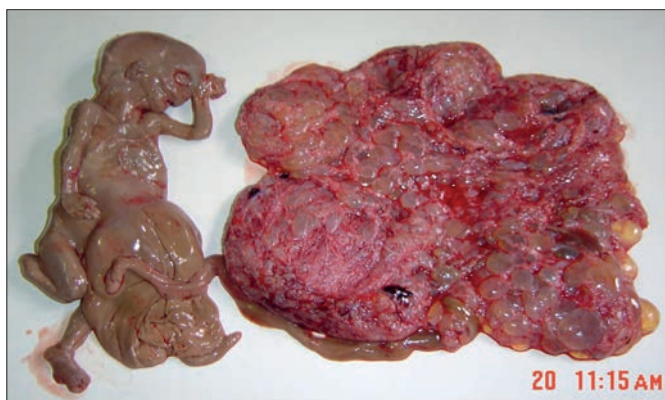
Paciente GF, professora, nascida em 12 de setembro de 1973 no Rio de Janeiro – RJ. Menarca aos 12 anos, ciclos regulares, primeira relação sexual aos 17 anos. Iniciou contracepção hormonal oral regularmente, interrompida aos 26 anos para engravidar. Primeira gestação aos 27 anos, com evolução normal, culminando com parto vaginal dirigido a termo e nascimento de concepto feminino, pesando 3.300 g, sem anormalidades. Após 5 meses de aleitamento materno exclusivo, reiniciou contracepção hormonal oral até 29 anos, quando decidiu engravidar novamente.

Após 7 meses sem contracepção, referindo atraso menstrual, última menstruação em 5 de julho de 2002, realizou teste imunológico de gravidez com resultado positivo. Iniciou pré-natal com queixa de vômitos incoercíveis, determinando internação hospitalar por 3 dias a fim de sedação e administração de antieméticos, via venosa. Em 29 de setembro de 2002, com 17 semanas de amenorreia, realizou ultrassonografia (US) transvaginal cuja imagem revelou placenta espessada com espaços císticos de permeio, feto hidrópico com batimentos cardíacos presentes e massa abdominal protusa sugerindo anomalia no fechamento da parede abdominal (Figura 1). Suspeitou-se de mola hidatiforme parcial, e a paciente foi encaminhada ao Centro de Referência, chegando à Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro em 4 de outubro de 2002. À internação apresentava fundo de útero aumentado para a idade gestacional (16 cm) e referia melhora da hiperêmese gravídica. Não apresentou hemorragia, mas encontrava-se hipertensa (PA: 170x100 mmHg), com cistose ovariana e anasarca. A dosagem inicial de gonadotrofina coriônica humana — fração  $\beta$  ( $\beta$ -hCG) foi 180.790 mUI/mL (técnica ELISA – MEIA). Optou-se por terminação da gravidez, mediante indução de abortamento com 200  $\mu$ g de misoprostol,

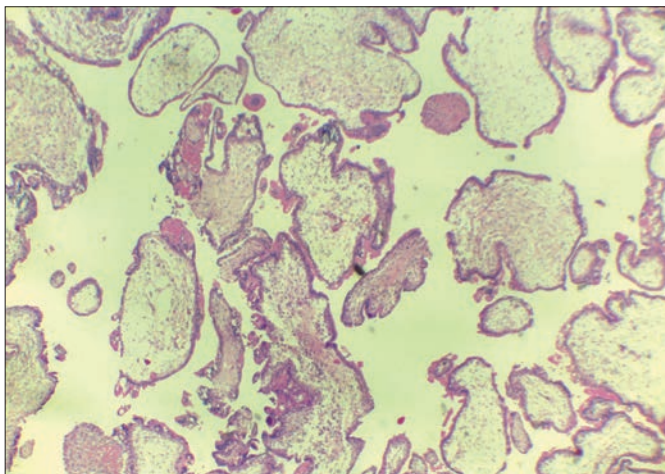


**Figura 1** - Ultrassonografia pélvica mostrando feto vivo de 17 semanas de gestação, hidrópico, com placenta preenchida por áreas anecogênicas, sugerindo caso de mola hidatiforme parcial.

após injeção intracardíaca de cloreto de potássio. Durante o processo de indução de abortamento, a paciente evoluiu com hemorragia vultosa, seguida por eliminação do produto uterino. A inspeção macroscópica do material eliminado (Figura 2) revelou vesículas múltiplas confinadas focalmente à placenta, acompanhadas de feto com 95 mm de comprimento e onfalocelo. A estrutura bem definida de membranas ovulares e cordão umbilical e o feto apresentavam acentuado grau de hidropsia. O material foi enviado à histopatologia, que encontrou vilosidades hidrópicas com hiperplasia discreta, sem anaplasia celular, entremeadas por vilosidades normais, vasculares e com hemácias fetais (Figura 3). A imunohistoquímica com p57<sup>Kip2</sup> exibiu imunopositividade nas células do estroma e do citotrofoblasto



**Figura 2** - Macroscopia de material obtido de abortamento induzido apresentando feto algo hidrópico, compatível com 14 semanas de gestação, apresentando restrição de crescimento e onfalocelo, acompanhado de placenta com em que se alternam áreas de aparência normal, com outra focalmente preenchida por vesículas hidatiformes, sugestiva de mola hidatiforme parcial. Nota-se ainda a presença de cordão umbilical de aparência normal.

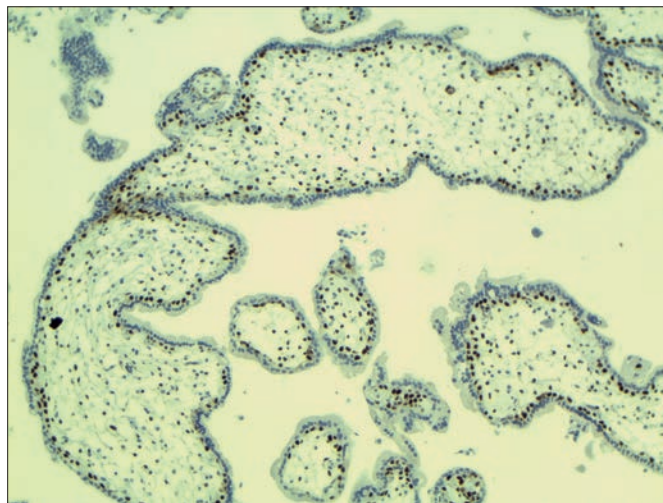


**Figura 3** - Microscopia de material obtido de gravidez uterina mostrando vilosidades com projeções digitiformes, inclusões e invaginações trofoblásticas, demais de revestimento trofoblástico com discreta atipia e hiperplasia compatível com mola hidatiforme parcial. Técnica: H.E. Aumento: 4x.

(Figura 4). Esses elementos anatomopatológico e imunohistoquímico permitiram exarar o diagnóstico de MHP.

Após alta hospitalar, a paciente iniciou seguimento pós-molar com dosagens semanais de gonadotrofina coriônica. Os níveis de hCG declinaram rapidamente, alcançando a normalidade em 6 semanas; a partir daí, manteve seguimento mensal por mais 6 meses até obter a cura e receber alta em 30 de junho de 2003.

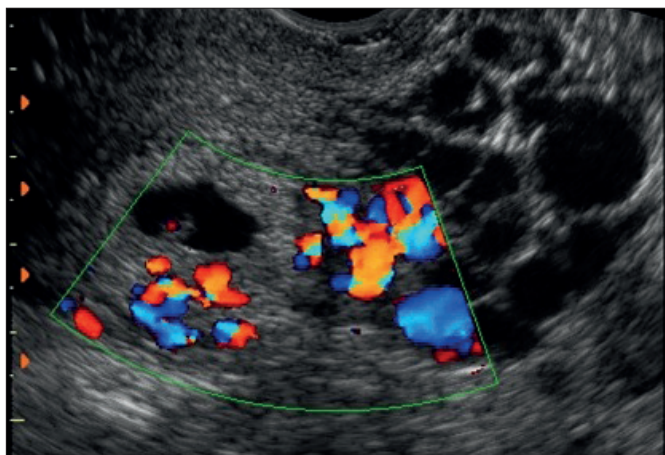
A paciente foi submetida à contracepção hormonal oral durante o seguimento pós-molar, a fim de resguardar o  $\beta$ -hCG como marcador biológico de transformação maligna da mola hidatiforme. Após a alta, liberada para gestar, engravidou novamente aos 38 anos, em 2011. Referindo atraso menstrual, última menstruação em 10 de março de 2011, submeteu-se à US transvaginal em 14 de abril de 2011, que mostrou saco gestacional sem embrião ou vesícula vitelina, sugerindo gravidez anembrionada. Tratando-se de gestação com 5 semanas, foi aconselhada a repetir a US após 7 dias. Entretanto, em 18 de abril de 2011, iniciou-se sangramento transvaginal de moderada intensidade, e a paciente realizou nova US, que revelou áreas anecogênicas na cavidade endometrial sugerindo mola hidatiforme, estando o embrião ainda vivo (Figura 5). No dia seguinte, 19 de abril de 2011, retornou ao Centro Especializado onde uma nova US não atestou mais atividade cardíaca embrionária, sendo a paciente submetida, no mesmo dia, à vácuo-aspiração uterina, com saída de  $\pm 100$  mL de material compatível com mola hidatiforme (Figura 6). A histopatologia do material obtido descreveu grupos de vilosidades coriônicas normais e hidrópicas, ainda que sem cisternas centrais, com proliferação trofoblástica multifocal, hiperplasia moderada, presença de hemácias fetais e resquícios embrionários (Figura 7), com diagnóstico de MHP confirmado pela imunohistoquímica



**Figura 4** - Microscopia de material obtido de gravidez uterina com imunomarcagem positiva para o anticorpo p57<sup>Kip2</sup> no estroma viloso e citotrofoblasto compatível com mola hidatiforme parcial. Técnica: Imunohistoquímica. Marcador: p57<sup>Kip2</sup>. Aumento: 10x.



com o p57<sup>Kip2</sup> (Figura 8), sendo a paciente orientada a iniciar novo seguimento pós-molar. A dosagem inicial de hCG foi 120.300 mUI/mL (técnica ELISA/MEIA), mas o comporta-



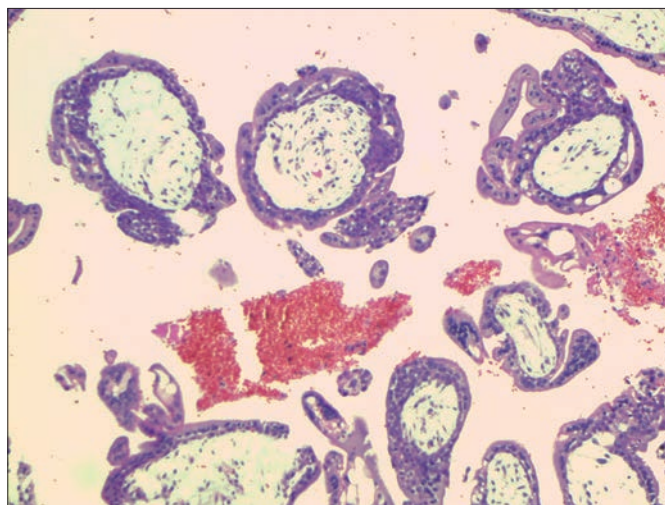
**Figura 5** - Ultrassonografia transvaginal mostrando saco gestacional contendo embrião com atividade cardíaca ao lado de decídua exibindo aspecto tipo “queijo-suíço” com inúmeras áreas anecogênicas, sugestiva de mola hidatiforme parcial.



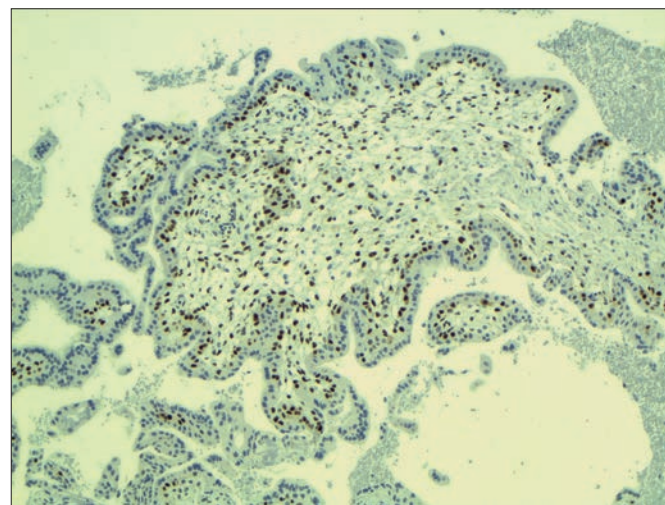
**Figura 6** - Macroscopia de material obtido de vácuo-aspiração uterina mostrando fragmentos de decídua, com presença de escassas vesículas, com diminutas dimensões, ao lado de material compatível com produto embrionário, sugestivo de mola hidatiforme parcial.

mento da eliminação da gonadotrofina foi tumultuado e pode ser analisado na Tabela 1.

Como pode ser observado nessa tabela, os níveis de  $\beta$ -hCG foram decrescentes até a sexta semana de seguimento pós-molar, quando apresentou elevação em duas semanas consecutivas. Foi submetida à US transvaginal, que revelou imagem miometrial heterogênea, com dopplerfluxometria mostrando padrão vascular anômalo e acentuado, sugerindo mola invasora (Figura 9). O raio X de tórax mostrou



**Figura 7** - Microscopia de material obtido de gravidez uterina exibindo vilosidades coriônicas com dupla população mostrando vilosidades menores e outras maiores, com hiperplasia e atipia de moderada a acentuada e o estroma com vasos rudimentares. Técnica: H.E. Aumento: 4x.



**Figura 8** - Microscopia de material obtido de gravidez uterina com imunomarcção positiva para o anticorpo p57<sup>Kip2</sup> no estroma viloso e citotrofoblasto compatível com mola hidatiforme parcial. Técnica: Imunoistoquímica. Marcador: p57<sup>Kip2</sup>. Aumento: 10x.



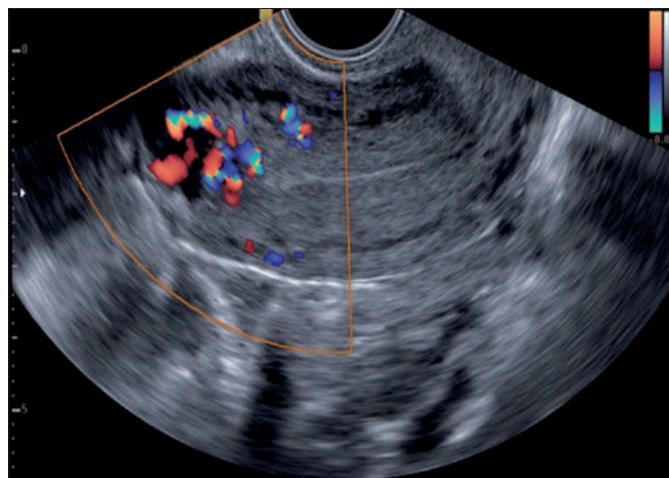
inúmeros nódulos pulmonares (Figura 10), confirmado pela tomografia computadorizada (Figura 11); a ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio e abdome estavam normais. Dessa forma, a NTG da paciente foi estadiada como III:5 (baixo risco), sendo instituída quimioterapia: regime Methotrexate com “resgate” do ácido folínico (MTX/FC), ciclo de 8 dias (Methotrexate 1 mg/kg de peso nos dias 1, 3, 5 e 7, alternado com Ácido folínico 15 mg nos dias 2, 4, 6 e 8). Foram realizados 4 ciclos de quimioterapia até a obtenção da remissão, seguida por mais 3 ciclos de consolidação. A paciente manteve-se em remissão monitorada mensalmente nos primeiros 12 meses após a última sessão de quimioterapia, recebendo alta do seguimento em 27 de novembro de 2012. A paciente permaneceu em seguimento e não engravidou novamente até 2014.

Em 2014, aos 41 anos, a paciente engravidou novamente, apresentando gestação com evolução normal, culminando com parto vaginal dirigido a termo e nascimento de con-

cepto masculino, pesando 3.000 g, sem anormalidades. A placenta foi enviada para histopatologia, cujo resultado foi normal. Da mesma forma, foi realizada dosagem de hCG 6 semanas após o parto, com resultado menor que 0,1 mUI/mL. Desejando não mais engravidar, foi inserido DIU TCu 380A no 6º mês pós-parto.

**Tabela 1** - Dosagem de gonadotrofina coriônica humana – fração  $\beta$ , de paciente com mola hidatiforme parcial recorrente

Data	$\beta$ hCG (mUI/mL)	Data	$\beta$ -hCG (mUI/mL)
19/04/11	120.300	07/06/11	3.900
26/04/11	50.780	14/06/11	6.700
03/05/11	26.190	28/06/11	1.200
10/05/11	17.323	05/07/11	790
17/05/11	8.167	12/07/11	530
24/05/11	4.769	19/07/11	610
31/05/11	3.781	26/07/11	753



**Figura 9** - Ultrassonografia transvaginal mostrando útero aumentado de tamanho, com miométrio irregular, apresentando no fundo uterino áreas anecogênicas, hipervasculares a doplerfluxometria, sugestivo de mola invasora. Notar presença de endométrio fino, centrado e regular, sinalando ausência de material sugestivo de restos molares.



**Figura 10** - Radiografia de tórax em PA, mostrando inúmeros nódulos pulmonares, bilaterais, de diferentes tamanhos, sugestivos de implantes de coriocarcinoma.



**Figura 11** - Tomografia computadorizada de tórax mostrando inúmeras lesões metastáticas no parênquima pulmonar, a maior sinalada. Embora de significado clínico limitado, observa-se ainda presença de micrometástases.

## Discussão

Aspetos morfológicos e evolutivos variáveis de molas hidatiformes levaram Vassilakos, Riotton e Kajii<sup>14</sup> a suspeitar da existência de duas entidades clínicas distintas reunidas sob a rubrica única de mola hidatiforme. Concomitantemente, Kajii e Ohama<sup>15</sup> elucidaram a origem citogenética da mola hidatiforme, fornecendo elementos essenciais aos estudos subsequentes de Szulman e Surti<sup>16,17</sup>, que introduziram o conceito das síndromes da mola hidatiforme, separando, em definitivo, MHC da MHP. Não obstante as diferenças citogenéticas e anatomopatológicas entre a MHC e a MHP, é o seu transcurso clínico variável e diverso o elemento de maior relevância da moléstia. Sabe-se que as MHP são quase sempre benignas, de raro associadas à transformação maligna, levando alguns a acreditar que essas molas não poderiam cursar com NTG<sup>14,16</sup>. É fato reconhecido que, conquanto infrequente, cerca de 4% das mulheres com MHP evoluem para as formas persistentes da doença<sup>18</sup>. NTG consequente à MHP é, quase sempre, mola invasora e não costuma exibir metástases, respondendo prontamente à quimioterapia.

Mola hidatiforme recorrente é evento reprodutivo em que pacientes experimentam a repetição da gravidez molar. É sabido que antecedente de mola hidatiforme aumenta o risco de recorrência, a qual ocorre em cerca de 1–2% das pacientes com história pregressa de DTG<sup>5</sup>. Nesses casos, o risco de transformação maligna da mola hidatiforme está aumentado, bem como a agressividade da NTG, impondo seguimento rigoroso. A raridade com que recorre a MHP, entretanto, faz com que a história natural dessa afecção seja ainda obscura, por vezes referida como sem possibilidade de cursar com progressão para NTG<sup>19-22</sup>.

O relato original de MHP recorrente coube a Honoré em 1987<sup>19</sup>. A despeito de apresentar o caso inaugural, o autor concluiu que, embora a morfologia embrionária apresentasse alterações intensas, essa característica não se refletia em um comportamento histológico mais anaplásico. Faltava, porém, à literatura casos para que pudesse ser delineado o comportamento biológico e tumoral da MHP recorrente. No ano seguinte, Honoré et al.<sup>20</sup> apresentaram novo caso de MHP recorrente, levando-os a concluir que, a despeito de a MHP recorrente cursar com aumento de embriopatias, o risco relativo de malignização não se encontrava aumentado.

O relato desse caso clínico traz novas perspectivas à história natural da MHP recorrente. Ele confirma a tese do aumento da embriopatia nos casos de MHP recorrente. A despeito da malformação grosseira encontrada no feto da primeira gravidez

molar parcial, não se observou nenhuma formação embrionária organizada na MHP recorrente senão resquícios embrionários que definiram a existência da mola parcial. O fato de não haver qualquer estrutura do embrião revela a intensa desorganização arquitetural embrionária.

Nos dez anos seguintes ao relato de Honoré<sup>19</sup>, os dados surgidos na literatura confirmaram sua tese acerca da benignidade da mola parcial recorrente. Foram relatados mais dois casos de MHP recorrente por Laurel et al.<sup>21</sup> sem evidenciar NTG, e Narayan et al.<sup>22</sup> descreveram um caso de MHP recorrente sem evolução para doença persistente. Transpunha-se para os casos de MHP recorrente a pergunta que há muito se fazia em relação à MHP: pode essa modalidade de mola hidatiforme — parcial e recorrente — evoluir para neoplasia trofoblástica gestacional? Seria necessário submeter a paciente acometida por essa afecção ao controle hormonal pós-molar? E a resposta surgiu com estudos mais encorpados divulgados na literatura.

Berkowitz et al.<sup>23</sup>, ao avaliar 1.933 novas gravidezes de pacientes acompanhadas entre 1965 e 1996 no *New England Trophoblastic Disease Center*, encontraram 29 casos de molas recorrentes, das quais um caso de MHP recorrente que cursou com NTG, requerendo 2 ciclos de Methotrexate para curar. Ao apresentarem esse caso de NTG oriunda de MHP recorrente, os autores aventaram ser fator de risco para esse evento quando ainda no primeiro episódio de MHP já há evolução para NTG.

O caso ora apresentado cursa com MHP de repetição que evoluiu com remissão espontânea na primeira gravidez molar e com NTG metastática em sua recorrência. De forma diversa ao estudo de Berkowitz et al.<sup>23</sup>, apresentamos recorrência de MHP em que apenas na segunda gravidez molar houve transformação maligna da mola hidatiforme, com evolução metastática e necessidade de quimioterapia a fim de obter a cura.

Também de modo inovador, a casuística ora apresentada foi encorpada com o estudo imunoistoquímico com o p57<sup>kip2</sup>. Sabe-se que o emprego da ultrassonografia na rotina pré-natal de primeiro trimestre tornou precoce o diagnóstico da gravidez molar, pelo geral antes de 12 semanas de gestação, diminuindo a manifestação dos sinais e sintomas clássicos da gravidez molar<sup>4,24</sup>. Por outro lado, a interrupção do desenvolvimento da mola hidatiforme, ainda no primeiro trimestre, tornou difícil o diagnóstico diferencial entre MHC e MHP pelo uso dos aspectos histomorfológicos clássicos<sup>4</sup>.

Assim, novos critérios morfológicos foram exarados a fim de reconhecer a MHP oriunda de idade gestacional

precoce, com menos de 12 semanas de gestação: presença de estroma imaturo, mucoide, semelhante ao observado nas MHC; nas vilosidades não hidrópicas há fina trama de fibras de reticulina, onde estão as células. A hidropisia vilosa é discreta, raramente exibindo cisternas centrais. O sítio de implantação não chama atenção, reconhecido pela presença de trofoblasto endovascular. Pseudo-inclusão vilositária é a característica mais marcante da MHP jovem, apresentando-se como inclusões pequenas e arredondadas em vilosidades denteadas aumentadas. Ainda assim, em muitos casos, fica impossível diferenciar a MHP da MHC diante da terminação precoce da gravidez<sup>25-27</sup>.

Para resolver esse dilema, técnicas de apoio, notadamente a imunoistoquímica utilizando-se o marcador p57<sup>Kip2</sup>, mais baratas que as técnicas de estudo genético (citogenética, citometria de fluxo, análise de microssatélites), foram incorporadas para distinguir casos de MHC de MHP<sup>4</sup>. A expressão do p57<sup>Kip2</sup> (*kinase inhibitor protein* – proteína inibidora de quinase 2), por vezes referido como CDKN 1C (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1C* – inibidor de quinase dependente de ciclina 1C), é a caracterização gênica de alelo paterno de impressão materna, que muito tem sido arrolado na diferenciação entre MHC e MHP. Trata-se de proteína inibidora de ciclina dependente de quinase (cdk), recentemente arrolada como gene de impressão materna em ratos e humanos<sup>28</sup>.

Nos casos de MHC, androgenética, pelo fato de não haver alelos maternos envolvidos nessa entidade, algumas proteínas paternas, de impressão materna, não se expressam no produto gestacional, como o p57<sup>Kip2</sup>. Essa característica citogenética e imunoistoquímica permite que se utilize o p57<sup>Kip2</sup> no diagnóstico diferencial entre MHC e MHP, o que foi realizado, de vanguarda, por Chilosi et al.<sup>29</sup>, encontrando ausência da expressão de p57<sup>Kip2</sup> em 100% (20/20) das MHC por eles analisadas.

Já os casos de MHP, por apresentar constituição genética biparental, expressam fortemente o p57<sup>Kip2</sup> no citotrofoblasto, estroma das vilosidades coriônicas, trofoblasto extraviloso e decídua. De modo interessante, o sinciciotrofoblasto não expressa p57<sup>Kip2</sup>, quer nos casos de MHC, quer nos casos de MHP<sup>30</sup>.

A sensibilidade e a especificidade do p57<sup>Kip2</sup> no diagnóstico de MHC e MHP variou de 90 a 100% ao analisar a ausência da expressão de marcador no citotrofoblasto e no estroma das vilosidades coriônicas, o que o consagra marcador diagnóstico de MH<sup>29,31-34</sup>.

Nesse relato de caso, confirmado o diagnóstico de MHP por imunoistoquímica em ambas as gestações, a evolução da gravidez molar de repetição atesta ser possível a transformação

maligna da MHP recorrente, independentemente de ter havido evolução de mola parcial para NTG na primeira gravidez molar. Assim, a MHP recorrente deve ser acompanhada de modo sistemático a fim de detectarem-se precocemente as formas malignas e metastáticas de NTG e tratá-las de forma rigorosa, sistemática e pontual. Nesse relato, pode-se observar que não apenas a MHP pode evoluir para NTG como também para suas formas metastáticas. Felizmente, mesmo nos casos de neoplasia disseminada, o diagnóstico precoce e o tratamento feito em Centros de Referência em DTG cursa com elevadas taxas de cura<sup>1,35</sup>. Vale cita que o tratamento desses casos não difere das pacientes com NTG.

Após a remissão da NTG depois de sua MHP recorrente, a paciente ainda estava desejosa de encorpar sua prole. Foi importante insistir para que ela diferisse nova gravidez, ao menos, por 12 meses após a última sessão de quimioterapia. Diversos estudos apontam risco elevado de embriopatias que determinam risco elevado de abortamento quando essas gravidezes ocorrem com menos de 6 meses do término do tratamento<sup>7,9</sup>.

Alcançada a gravidez, havia risco ainda mais aumentado, após história obstétrica de duas gestações molares, que isso se repetisse em uma nova prenhez. Por isso, ela foi acompanhada cuidadosamente em seu pré-natal: minuciosa ultrassonografia transvaginal foi feita por ocasião do estudo morfológico fetal precoce na 12ª semana de gestação, com especial atenção à morfologia placentária. Não foi negligenciado nenhum cuidado antenatal habitual, salientando-se que, após o parto, sua placenta foi enviada para a anatomia patológica. Esse cuidado é importante a fim de excluir-se coriocarcinoma intraplacentário oculto, mais comuns em mulheres com história de gravidez molar<sup>5</sup>. Da mesma forma, após seis semanas do parto, uma singela dosagem de hCG foi realizado, a fim de diagnosticar coriocarcinoma pós-parto<sup>5</sup>. Ambos os exames normais, todas as possibilidades de complicações neoplásicas oriunda do trofoblasto dessa gravidez podem ser afastadas<sup>5</sup>.

O que se quer com esse relato de caso é apresentar a segurança de uma nova gravidez em pacientes com história da DTG. Todavia, registra-se risco de 1-2% de nova gravidez molar. Em se tratando de MHP recorrente, notadamente se confirmada pelos préstimos da imunoistoquímica, não se deve olvidar dos cuidados habituais do seguimento pós-molar, uma vez que essa entidade pode evoluir para NTG. O tratamento consagrado desses blastomas, feito por médicos experientes e vinculados a Centros de Referência, promove elevadas taxas de cura e preservação da capacidade reprodutiva.



## Leituras suplementares

- Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfer F, Massuger L, Sessa C. ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(Suppl 6):vi39-50.
- 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):531-9.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376(9742):717-29.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1639-45.
- Belfort P, Braga A. Doença trofoblástica gestacional recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(1):61-6.
- Joneborg U, Eloranta S, Johansson AL, Marions L, Weibull CE, Lambe M. Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):681.e1-7.
- Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):188-94.
- Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(4):406-11.
- Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):568-71.
- Barut A, Arikan I, Harma M, Harma MI, Barut F, Coskan A. Recurrent partial hydatidiform mole. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(10):1016-7.
- Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003;110(1):22-6.
- Narayan H, Mansour P, McDougall WW. Recurrent consecutive partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 1992;46(1):122-7.
- Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. *Gynecol Oncol* 2000;78(3Pt1):288-92.
- Vassilakos P, Riotton G, Kajii T. Hydatidiform mole: two entities. A morfologic and cytogenetic study with some clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;127(2):167-70.
- Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*. 1977;268(5621):633-4.
- Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(6):665-71.
- Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;132(1):20-7.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of molar pregnancy. In: Hanko BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA. *Gestational trophoblastic disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Sheffield: ISSTD; 2003. chap. 5. p. 206-28. Available from: URL: <http://isstd.org/gtd/index.html>
- Honoré LH. Recurrent partial hydatidiform mole: Report of a case. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(4):922-4.
- Honoré LH, Lin EC, Morrish DW. Recurrent partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(2):442.
- Laurel WR, Lage JM, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Repetitive complete and partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*. 1989;74(2):217-9.
- Narayan H, Mansour P, McDougall WW. Recurrent consecutive partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1992;46(1):122-7.
- Berkowitz RS, In SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Disease: Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med*. 1998;43(1):81-6.
- Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;26(3):483-8.
- Paul M, Goodman S, Feliz J, Lewis R, Hawking M, Drey E. Early molar pregnancy: experience in a large abortion service. *Contraception*. 2010;81:150-6.
- Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minamiguchi S, Lage JM. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:942-7.
- Wachtel MS. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1410.
- Garcia-Barriola V, de Gomes MN, Dickson-González S, Figueira L, Cortés-Charry R. Utility of p57 protein (KIP2) in molar disease to determine its androgenetic origin. *J Reprod Med*. 2008;53:476-80.
- Chilosi M, Piazzola E, Lestani M, Benedetti A, Guasparri I, Granchelli G, et al. Differential expression of p57<sup>Kip2</sup>, a maternally imprinted cdk inhibitor, in normal human placenta and gestational trophoblastic disease. *Lab Invest*. 1998;78(3):269-76.
- Hoffner L, Dunn J, Esposito N, Macpherson T, Surti U. p57<sup>Kip2</sup> immunostaining and molecular cytogenetics: combined approach aids in diagnosis of morphologically challenging cases with molar phenotype and in detecting androgenetic cell lines in mosaic/chimeric conceptions. *Hum Pathol*. 2008;39:63-72.
- Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S, Fisher RA, Crum CP, Genest DR. Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of paternally imprinted gene product p57<sup>Kip2</sup>. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1225-30.
- Jun SY, Ro JY, Kim KR. p57<sup>Kip2</sup> is useful in the classification and differential diagnosis of complete and partial hydatidiform moles. *Histopathol*. 2003;43:17-25.
- Crisp H, Burton JL, Stewart R, Wells M. Refining the diagnosis of hydatidiform mole: image ploidy analysis and p57<sup>Kip2</sup> immunohistochemistry. *Histopathol*. 2003;43:363-73.
- Hayati AR, Tan GC. Clinicopathologic and immunohistochemical differences in complete and partial hydatidiform moles in a multiracial Malaysian population. *Int J Gynecol Pathol*. 2005;24:277-85.
- Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(1):42-51.