

## CASO CLÍNICO

# Reacción trofoblástica exagerada de implantación

S. Gutiérrez y J.S. Salas<sup>a</sup>

Servicios de Ginecología y Obstetricia y <sup>a</sup>Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de León. España.

### SUMMARY

The recognition of new types of trophoblastic lesion has led to a modification of the histopathological classification of gestational trophoblastic disease. Gestational trophoblastic disease encompasses a heterogeneous group of lesions characterised by an abnormal proliferation of trophoblast. The exaggerated trophoblastic reaction to implantation corresponds with an exaggerated trophoblastic reaction at the placental site, which is not neoplastic. Although it is benign, we should still make a differential diagnosis to rule out malignant lesions such as placental site trophoblastic tumour or choriocarcinoma.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional incluye un grupo heterogéneo de enfermedades que se basan histopatológicamente en la proliferación anormal del tejido trofoblástico, ya sea con cambios hidrópicos, alteraciones de la maduración o proliferación anormal del mismo. Ya que el tratamiento es habitualmente médico, en ocasiones se llevaba a cabo sin tener un diagnóstico histológico correcto, agrupándose como enfermedad trofoblástica. La utilización de la inmunohistoquímica y las técnicas citogenéticas han permitido demostrar las profundas diferencias entre las diversas formas de este grupo de enfermedad en cuanto a su agresividad y a la consiguiente conducta del especialista.

La Organización Mundial de la Salud divide la enfermedad trofoblástica en varios grupos, distinguiendo lesiones molares (mola completa o parcial y mola invasiva), coriocarcinoma, tumor del lecho placenta-

rio y un grupo de lesiones trofoblásticas benignas o miscelánea que incluye la reacción trofoblástica exagerada de implantación (RTE) y los nódulos y placas del lecho placentario<sup>1-3</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años de edad, con menarquia a los 11 años y tipo menstrual 5/26. Hace 3 años se le realizó una conización amplia con asa de diatermia por adenocarcinoma *in situ* cervical. Se indicó histerectomía que fue rechazada por deseo genésico. Al año de la conización, la paciente tuvo una gestación que finalizó como aborto diferido. En el curso del último año la paciente presentó una nueva gestación intrauterina, en esta ocasión gemelar, que evolucionó dentro de la normalidad hasta la edad gestacional de 33 semanas, en que se produce amniorrhexis espontánea e inicio del trabajo de parto a los 2 días de la misma. La gestación se finalizó por cesárea, naciendo dos fetos de sexo femenino de 2.036 y 2.240 g, respectivamente, con Apgar de 9/10, respectivamente. Lactancia artificial.

Desde la conización, hace 3 años, y durante todo el embarazo se siguieron controles trimestrales con colposcopia y citología con ocasionales legrados endocervicales y biopsias que siempre se hallaron dentro de la normalidad.

Una vez cumplidos los deseos genésicos, y a los 5 meses de la cesárea, se replantea la histerectomía, que es aceptada por la paciente, y se procede a la misma por incisión de Pfannenstiel. Se extrae útero con amplio manguito vaginal sin incidencias.

En el estudio histológico de la pieza no se evidencian restos de su lesión cervical, y en el endometrio se observan pequeños nódulos constituidos por células del trofoblasto intermedio (fig. 1), algunas con núcleos marcadamente hipercromáticos y cromatina gruesa con alguna mitosis aislada (fig. 2). Inmunohis-

\_\_\_\_\_ **Aceptado para su publicación el 10 de febrero de 2002.**

Fig. 1. Límite endometrio-miometrio en que se observa nódulo de células trofoblásticas, con buena delimitación (hematoxilina-eosina,  $\times 10$ .)

toquímica, estas células demuestran positividad para lactógeno placentario así como para queratinas AE1-AE3 y 8-18. No se detectó gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) beta en el tejido y el anticuerpo Ki-67 fue negativo.

Se hizo un diagnóstico de reacción trofoblástica exagerada de implantación, considerado como hallazgo casual y sin requerir tratamiento adicional.

## DISCUSIÓN

Se sabe desde hace años que las células trofoblásticas del lecho placentario pueden estar aumentadas en número y presentar rasgos de atipia infiltrando el miometrio de forma extensa. Este proceso se denominó en el pasado «endometritis sincitial» o «invasión coriónica benigna»<sup>4,5</sup> y en la actualidad recibe el nombre de reacción trofoblástica exagerada de implantación (RTE)<sup>3,6</sup>. La importancia de esta lesión, por lo demás benigna, radica en su diagnóstico diferencial, a veces difícil, con entidades malignas, en especial el tumor del lecho placentario.

La RTE es consecuencia de la exageración de un proceso fisiológico y suele ocurrir en asociación a una gestación en curso normal, en general muy reciente<sup>7</sup>, como es nuestro caso, a un aborto o con más frecuencia a una gestación molar, siendo en este último caso la reacción más marcada pero nunca neoplásica<sup>1,2,6</sup>. Como este proceso es benigno y es un hallazgo casual, no requiere tratamiento específico, pero es importante llegar al diagnóstico correcto ayudados de

Fig. 2. Detalle de los nódulos de trofoblasto intermedio compuestos por células de núcleos hipercromáticos, cromatina gruesa y alguna mitosis. (hematoxilina-eosina,  $\times 10$ .)

la histología y la inmunohistoquímica.

Histológicamente, la RTE se caracteriza como se recoge en nuestro caso, por la presencia de células del trofoblasto intermedio mononucleadas y algunas multinucleadas, grandes, con núcleos pleomórficos y abundante citoplasma eosinófilo, que infiltran difusamente el endometrio y miometrio subyacentes<sup>2,6,8</sup>. En ocasiones invaden las arterias espirales tal como lo haría el trofoblasto normal<sup>1,4</sup>. Sin embargo, a pesar de la infiltración, la arquitectura del tejido no está alterada y no se observa la destrucción de glándulas endometriales ni de músculo liso miometrial<sup>6</sup>.

Este trofoblasto intermedio lo podemos poner de manifiesto inmunohistoquímicamente por la expresión del lactógeno placentario humano (hPL) y de las citoqueratinas. El antígeno epitelial de membrana (EMA), así como en una minoría de casos la hCG también pueden ser positivos<sup>7</sup>.

Deberemos diferenciar la RTE de otras lesiones benignas como los nódulos y placas del lecho placentario donde la histología nos será de gran ayuda<sup>1,3</sup>. El diagnóstico diferencial más importante lo constituye el tumor del lecho placentario que deriva a su vez del trofoblasto intermedio y es un tumor agresivo, que puede presentar metástasis hasta en un 10-15% de los casos. El tumor del lecho placentario requiere un tratamiento quirúrgico en el diagnóstico, y en ocasiones tratamientos complementarios con radioquimioterapia. Estos tumores se presentan con sangrados irregulares o amenorrea prolongada y más raramente como síndrome nefrótico o metástasis<sup>9</sup>. Ya que la RTE infil-

tra miometrio y vasos sanguíneos, la distinción histológica podría verse muy dificultada. Sin embargo, un alto índice mitótico y la presencia de marcadores de proliferación celular puestos de manifiesto inmunohistoquímicamente, como el Ki-67 en el material del legrado, nos harán sospechar la malignidad<sup>5,9</sup>. En ocasiones, no se puede realizar un diagnóstico definitivo. En estos casos debe hacerse un seguimiento cuidadoso, incluyendo un nuevo legrado con dilatación previa y controles exhaustivos de los valores de hCG que siempre serán negativos en la RTE y que podrían orientar la persistencia de enfermedad tumoral maligna, no tan sólo tumor del lecho placentario sino también coriocarcinoma<sup>9,10</sup>.

Por tanto, podemos decir, que la RTE es un hallazgo casual en un legrado o pieza de histerectomía obtenidos por diversos motivos, que nos obliga a realizar un cuidadoso estudio anatomopatológico para llegar a un diagnóstico correcto, diferenciándolo de otras lesiones trofoblásticas, que evitará posibles sobretratamientos y costosos seguimientos innecesarios.

## RESUMEN

El reconocimiento de nuevos tipos de enfermedad trofoblástica ha llevado a modificar la clasificación histológica de la enfermedad trofoblástica gestacional. Se incluyen en ésta un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas en su conjunto por la anormal proliferación del trofoblasto. La reacción trofoblástica exagerada de implantación se corresponde con una reacción exagerada del trofoblasto en el lecho placentario que nunca es neoplásica. Aunque se trata de un

hallazgo benigno, se debe hacer diagnóstico diferencial con lesiones malignas, como el tumor del lecho placentario y el coriocarcinoma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shih IM, Seidman J, Kurman R. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1999;30:687-94.
2. Kurman R. The morphology, biology, and pathology of intermediate trophoblast: a look back to the present. *Hum Pathol* 1991;22:847-55.
3. Silverberg S, Kurman R. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. *Atlas of Tumors pathology. Third series, n. 3, 1992; p. 233-82.*
4. Kurman R, Scully R, Norris H. Trophoblastic pseudotumor of the uterus. An exaggerated form of «Syncytial endometritis» simulating a malignant tumor. *Cancer* 1976;38:1214-26.
5. Young R, Kurman R, Scully R. Placental site nodules and plaques. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1001-9.
6. Shih IM, Kurman R. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: A double immunohistochemical staining technique using ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998;29:27-33.
7. Shitabata P, Rutgers J. The placental site nodule: An immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1994;25:1295-301.
8. Rhoton-Vlasak A, Wagner J, Rutgers J, Baergen R, Young R, Roche P, et al. Placental site trophoblastic tumor: Human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers. *Hum Pathol* 1998; 29:280-8.
9. Feltmate C, Genest D, Wise L, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R. Placental site trophoblastic tumor: a 17-years experience at the New England Trophoblastic disease center. *Ginecol Oncol* 2001;82:415-9.
10. Shih IM, Kurman R. Placental site trophoblastic tumor Past as prologue. *Ginecol Oncol* 2001;82:413-4.