# PATOLOGIA TROFOBLASTULUI

- **Trofoblastul este primul tesut embrionar care se diferentiaza, devenind extraembrionar si participind la formarea placentei.**

## BOALA TROFOBLASTICA GESTATIONALA

- **Leziunile proliferative BENIGNE si MALIGNE aparute in timpul sarcinii in tesutul trofoblastic al vilozitatilor trofoblastice au fost grupate sub numele de boala trofoblastica gestationala pe baza unui concept conform caruia MOLA HIDATIFORMA BENIGNA => MOLA INVAZIVA =>CORIOCARCINOM sunt faze succesive ale unui proces proliferativ dinamic si continuu care intereseaza CORIONUL FETAL.**

# LEZIUNILE DISTROFICE PROLIFERATIVE

1.Mola hidatiforma

2.Mola invaziva

3.Endometrita sincitiala

4.Coriocarcinomul

# MOLA HIDATIFORMA (SARCINA MOLARA)

DEF : mola hidatiforma sau veziculara este o leziune a placentei tinere care consta macroscopic intr-o degenerescenta chistica a vilozitatilor coriale ce apar ca niste vezicule opalescente , galbui si transparente legate intre ele prin pediculi subtiri realizind astfel formatiuni asemanatoare unui ciorchine de strugure.

1.MOLA TOTALA : procesul degenerativ se intinde pe toata suprafata placentei

2.MOLA PARTIALA (embrionata) : procesul degenerativ cuprinde partial placenta, o parte din placenta dezvoltindu-se normal si permitind dezvoltarea embrionului.

**PROCES DEGENERATIV**

**Procesul distrofic** intereseaza tesutul conjunctiv al placentei

**Procesul proliferativ** intereseaza epiteliul vilozitar veziculele molare avind o vascularizatie saraca sau chiar absenta. Mola se dezvolta pe seama corionului ovular. Ea apartine unui organism strain de organismul matern (sistem heterolog alogen) pe care se grefeaza si pe care il ameninta

Frecventa variabila : - Hertig 1/2000 nasteri
- 1/2500 nasteri

- descrisa prima data de Marchand in 1895

Factori favorizanti :

1. VIRSTA : dupa 35 de ani riscul aparitiei unei sarcini molare creste progresiv
2. GRUP ETNIC : in SUA mola hidatiforma are o frecventa dubla la femeile albe fata de cele negre
3. ANTECEDENTE OBSTETRICALE : femeile care au avut o sarcina molara au un risc de 20-40 ori mai mare de reaparitie
4. FACTORI GENETICI : mola este rezulttul unui preoces alterat de meioza
5. FACTORI ALIMENTARI : regim sarac in proteine

# ETIOPATOGENIE

1.Teoria genetica (Hertig ) - modificari molare in 38% din avorturile spontane si in 66% din avorturile patologice

2.Teoria vasculara (Edmos) : - lipsa dezvoltarii vaselor si vilozitatiolr coriale in primele 3-5 saptamini de gestatie

Vilozitati fara vase → nu permit patrunderea singelui in pedicolul ombilical → nu se separa placa coriala de placa bazala

3.Teoria enzimatica : proces de inhibitie a fetalizarii vilozitatilor

# CUM SE FORMEAZA VEZICULELE ?

VILOZITATILE PRIMITIVE

isi continua functia de transfer

al fluidelor din singele matern in STROMA-VILOZITARA

Lichidul nu mai este preluat si transportat la fat din cauza lipsei CIRCULATIEI FETALE

stocarea lichidului

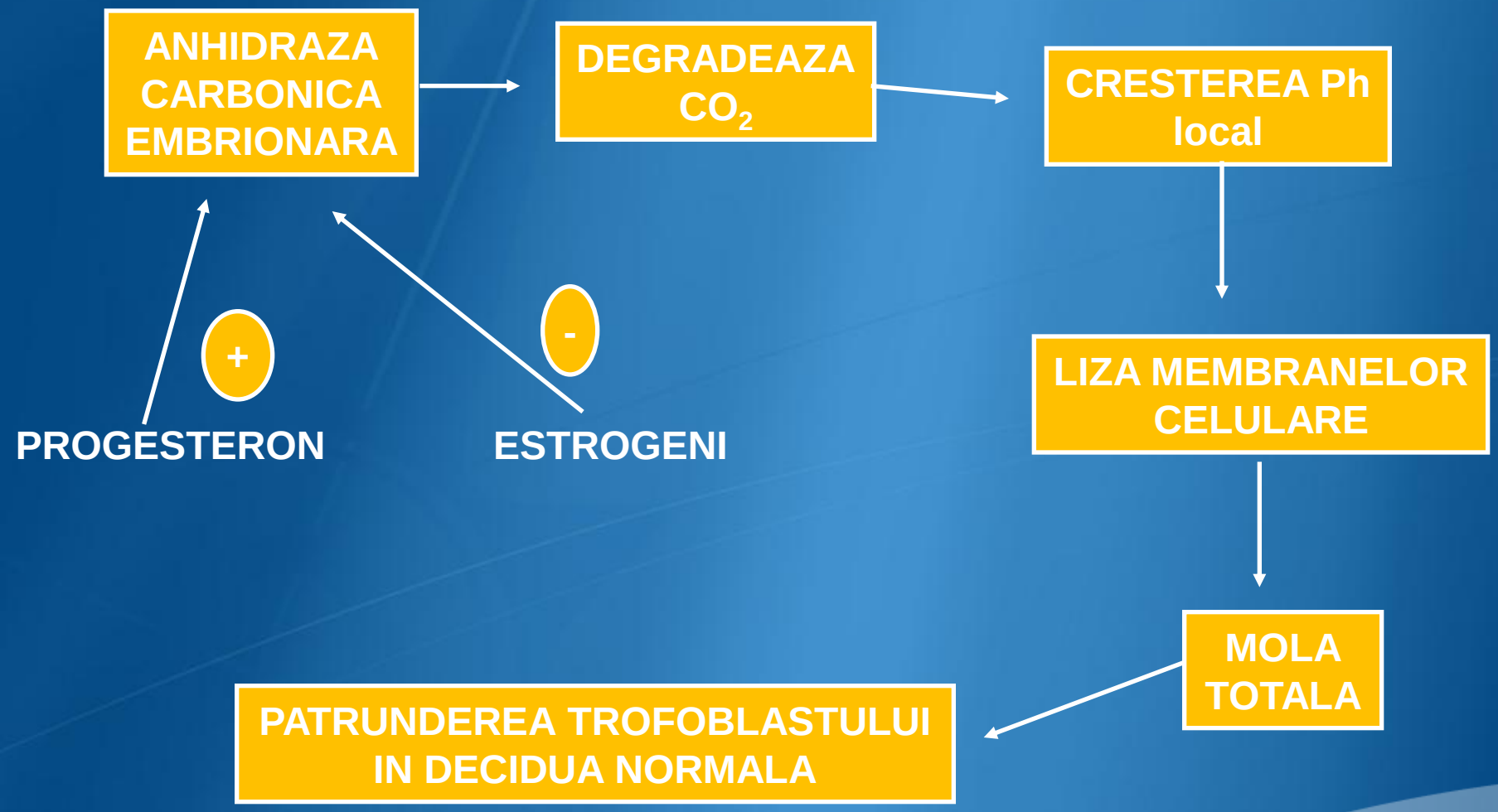
TUMEFIERE HIDROPICA

PROCES DE STOCARE
NU PROCES DE DEGENERARE

Embrionul moare in primele 5-6 S.A.

TOATA PLACENTA

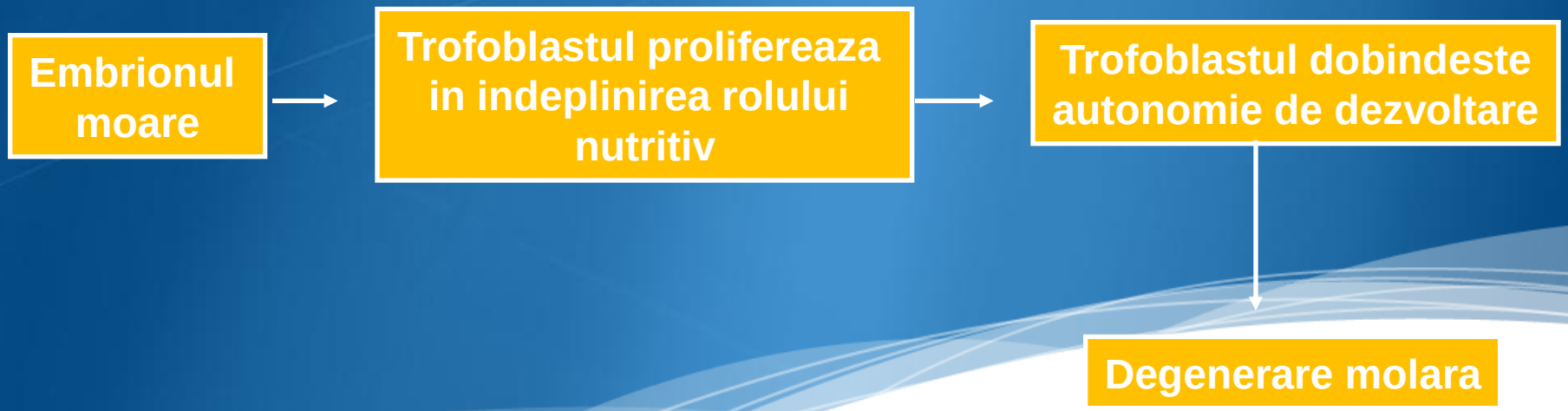
MOLA


ANHIDRAZA CARBONICA EMBRIONARA
DEGRADEAZA $CO_2$
CRESTEREA Ph local
LIZA MEMBRANELOR CELULARE
MOLA TOTALA
PATRUNDEREA TROFOBLASTULUI IN DECIDUA NORMALA
+
PROGESTERON
-
ESTROGENI

# MECANISMUL PATOGENIC

1. Retinerea unui ou alterat care nu poate fi avortat. Sistemul vascular fetal nedezvoltindu-se la nivelul vilozitatilor se ajunge la proliferarea trofoblastului si la mentinerea functiilor sale

2. Existenta unor tulburari precoce in dezvoltarea trofoblastului interesind in special oprirea circulatiei embrionare



**ANATOMIE PATOLOGICA**

1.**macroscopic**:
- placenta mare 2000-3000g
- culoare rosie, bruna
- vezicule molare cu diam. 1mm-2-3cm legate intre ele =>ciorchine
- mola totala
- mola partiala (embrionata)
- mola incapsulata (de caduca)
- mola difuza (vezicule dispuse neuniform)

**2.microscopic** : - vilozitate molara caracterizata prin :
- proliferarea trofoblastului :
  - anaplazie
  - hiperplazie
- tumefierea si dezorganizarea stromei vilozitare
- absenta vaselor sanguine vilozitare

# CLASIFICAREA PROCESELOR MOLARE

grupa I-a - usoara hiperplazie – mola probabil benigna

grupa II-a- hiperplazie moderata – mola probabil benigna

grupa III-a - hiperplazie cu usoara anaplazie – mola probabil benigna

grupa IV-a - anaplazie moderata cu hiperplazie – mola posibil maligna

grupa V-a - anaplazie marcata cu hiperplazie – mare probabilitate de malignitate

grupa VI-a - cresterea trofoblastica marcata cu activitate mitotica variabila si anaplazie marcata – mola maligna

UICC ( Uniunea International contra Cancerului)

1. Mola hidatiforma
2. Mola invaziva (corioadenom destruens)
3. Coriocarcinomul (corioepiteliomul)

# SIMPTOMATOLOGIE

1.Hemoragie (in 100% din cazuri) : - apare la inceputul sarcinii
- poate fi intermitenta, capricioasa
- poate deveni continua, brutala => soc

2.Dureri abdominale (semn inconstant nesemnificativ)
- discrete, fiind insotite uneori de expulzarea de vezicule molare, care pun diagnosticul

3.Starea generala alterata progresiv

4.Persistenta tulburarilor neurovegetative de sarcina dupa 20 saptamini de amenoree : greturi, varsaturi, cefalee, ameteli

5.Semne locale : - cresterea excesiva a uterului
- uter regulat ca forma
- nu se percep parti fetale
- absenta batailor cordului fetal
- eliminarea de vezicule la tactul vaginal

# EXAMENE PARACLINICE

- dozarea hormonului gonadotrofic corionic (HCG) : - normal 100.000 UI/l
  - in mola 4-500.000UI/l
- dozarea hormonului lactogen placentar HPL :
  - normal citeva micrograme in luna III
  - 5,5 mg/ml in sarcina molara
- cresterea paralela a HCG si HPL
- estrogeni scazuti datorita absentei suprarenalelor fetale
- progesteronul si pregnandiolul urinar cresc peste 12micrograme/100ml
- 17-cs si 17-OH cs cresc in urina /24h >19mg

# DIAGNOSTIC POZITIV

1.Anamneza : - UM

- existenta in antecedente a unei sarcini molare

2.Semne clinice : - eliminarea de vezicule molare

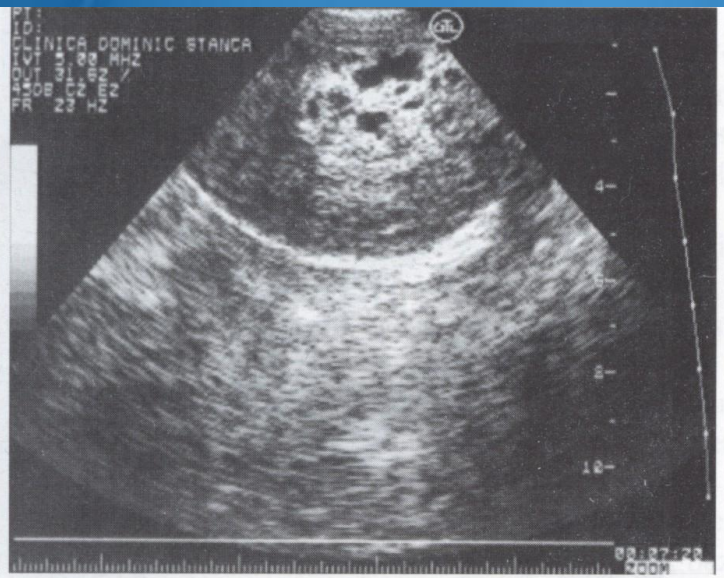
- metroragie

- persistenta semnelor neurovegetative de sarcina dupa 20 SA

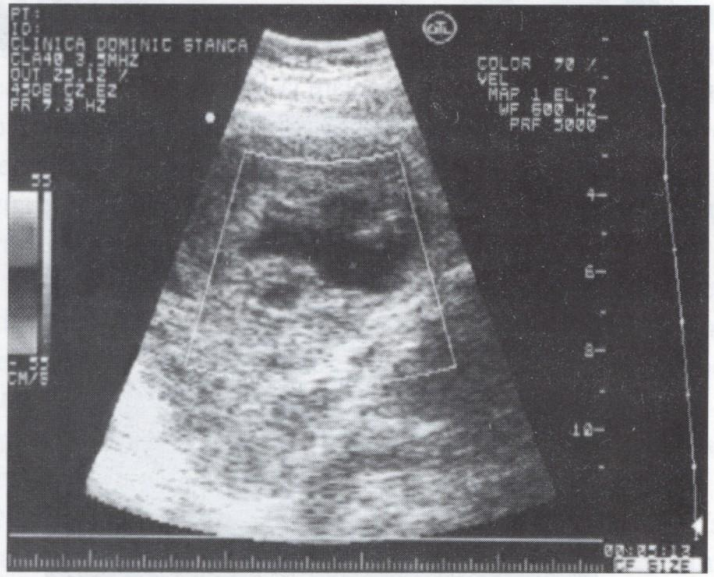
3.Examene paraclinice : HCG si HPL cresc in paralel

4.Examen ecografic : - imagini tipice in “fulgi de zapada”

- nu se evidentiaza MCF




a.




b.

Aspect ecografic tipic în sarcina molară (a). Molă invazivă, ea a penetrat mai mult de 2/3 din miometru. Diagnosticul de certitudine se pune cu ajutorul ecografiei Doppler color care evidențiază circulația sanguină perimolară intramiometrială (b).

# AVORTUL MOLAR

Frecvent se produce in 12-17 SA

Evolueaza ca un AVORT IN CURS cu hemoragie abundenta pina la starea de SOC HEMORAGIC hipovolemic

Tratament : - chiuretaj uterin hemostatic si evacuator

- histerectomie totala de necesitate

<u>Complicatiile intuneca prognosticul</u> :

- hemoragii apreciabile
- dezechilibru fluido-coagulant prin activarea factorilor fibrinolitici
- sindrom toxemic sever
- perforatie spontana sau accidentala in timpului chiuretajului
- degenerescenta maligna

**FORME CLINICE**

- F. toxemica – predomina formele de disgravidie emetizanta
- F. hemoragica – hemoragia abundenta
- Mola embrionata – manifestarile dominante sunt :
  - preeclampsia
  - eclampsia
- F. hipertrofica
- F. chistica – chistele luteinice ajung cit un cap de fat
- F. atrofica – mola este moarta si retinuta in cavitatea uterina
- F. hemoptoica – hemoptizii
- Mola extrauterina
- F. asociate cu :
  - fibrom
  - endometrioza
  - chist subcortical
  - cancer de ovar
- F. recidivante

**DIAGNOSTIC DIFERENTIAL**

**Hemoragie cu :**
- iminenta de avort
- avort in curs
- avort incomplet
- sarcina ectopica
- fibrom endocavitar
- polifibromatoza uterina
- polipi endocervicali

**Tulburari neurovegetative :**
- apendicita
- colecistita
- dikinezie biliara
- ulcer gastric

# EVOLUTIA

Evolutie spre vindecare (80%) dupa chiuretaj uterin evacuator si hemostatic

Dupa golirea uterului : - tulburarile neurovegetative dispar

- uterul involueaza mai greu

- dozarea sistematica a HCG : prima testare la 10 zile dupa chiuretaj (mentinerea unor valori crescute impune recontrolul cavitatii uterine )

- instituirea sistematica a tratamentului cu METHOTREXAT chiar cind ex. anatomo-patologic nu indica transformari maligne

# CONDUITA OBSTETRICALA

- 2 curente:
  - contraindica evacuarea molei in evolutie datorita riscului mare hemoragic
  - indica evacuarea imediata a molei fara a astepta avortul molar

Mod de rezolvare : asteptare
- pe cale joasa : chiuretaj cu sala de operatie in
- pe cale inalta :
  - histerectomie totala in bloc
  - evacuarea molei prin mica cezariana
  - in formele asociate cu fibrom, perforatii, multiparitate => histerectomie totala in bloc

# CORIOCARCINOMUL

Reprezinta cea mai grava afectiune care se dezvolta din epiteliul de invelis a vilozitatii coriale datorita capacitatii de invazie si metastazare.

Cancerizarea epiteliului trofoblastic da o tumora heterologa , alogena pentru organismul matern, HCG secretanta.

Poate apare dupa : - avort

- nastere permatura
- nastere la termen (sarcina evoluind normal in 25-30% din cazuri)
- dupa sarcina ectopica
- dupa sarcina molara (50%)

SINONIME : - corioepiteliom malign
- coriocarcinom malign
- boala Saenger
- trofoblast malign avascular, nevilozitar

EXAMEN HISTOPATOLOGIC

MACROSCOPIC :

- tumora rosietica asemanatoare ficatului, friabila , singerinda
- la uter aspectul unor noduli mici, multipli, friabili, nediferentiabili de miometru
- elemente de demarcatie : miometrul (palid), tumora (maronie)

MICROSCOPIC :

- penetreaza miometrul cu dezorganizarea fibrelor miometriale
- absenta vilozitatilor corionice
- invadarea miometrului

**EXTINDERE**

- **locala: prinde uterul si colul**
- **loco-regionala : vagin, vulva, parametre, ovarele, trompele**
- **la distanta (metastaze) :**
  - **pulmonare**
  - **cerebrale (hemoragii)**
  - **splina**
  - **rinichi**

# SIMPTOMATOLOGIE

- variaza in functie de structurile invadate

In cazul evolutiei la nivelul endometrului :

- hemoragie rebela la tratament, repetata
- uter marit de volum de consistenta diminuata
- aparitia metastazelor implica o simptomatologie legata de organul invadat

## DIAGNOSTIC POZITIV

1. Anamneza – evidentiaza evolutia molara din antecedente sau o sarcina prezenta
2. Simptomatologia
3. Ex. ecografic
4. Ex. histo-patologic – de certitudine

# EVOLUTIE

- rar, regresiune spontana

- fara tratament => deces

- cu tratament evolutia este in functie de :
  - precocitatea diagnosticului
  - precocitatea instituirii tratamentului

# TRATAMENT

1.Medicamentos :

a. Medicatie antifolica – inhiba multiplicarile celulare, cat si viabilitate acestora

methotrexat comp de 2,5mg , fiole de 5 sau 50 mg

b.Inhibitoare a formarii fusului mitotic : opresc diviziunea celulara in metafaza

vinblastina, vincristina 0,1-0,15 mg/kgcorp/sapt

c.Antibiotice – efect blocant asupra sintezei proteice

actinomicina D

d.Alta medicatie adjuvanta :

- imunoterapie
- derivati cortizonici (prednison)
- vitamino-terapie
- sange

TRATAMENT PROFILACTIC : - scoala italiana : cura chimioterapica dupa orice sarcina molara

- majoritatea autorilor recomanda chimioterapie la 5-6 saptamini dupa evacuare cind nivelul de HCG si HPL nu revin la normal

TRATAMENT CURATIV

Primul ciclu se face cu methotrexat administrat parenteral 20-25 mg/zi 3-5 zile, cu o pauza de 6-15 zile intre serii.

Dupa revenirea la normal a HCG si HLP este necesara efectuarea a inca 2-3 serii de chimioterapie deoarece 10 UI de HCG reprezinta activitatea a 20.000 de celule trofoblastice ce nu ocupa un volum mai mare de 1mm

In cazul prezentei metastazelor se asociaza :

- actinomicina D
- vincristina sau vinblastina

Combaterea efectelor secundare a chimioterapiei (stomatite ulcerative, eruptii tegumentare, alopecii tranzitorii)

**TRATAMENT CHIRURGICAL :**

- histerectomia totala in caz de :
  - metastaze
  - rebele la tratament
  - in formele asociate cu complicatii (perforatii, hemoragii)

**Evolutia este favorabila 2-6 luni dupa care apar metastazele**

# PROGNOSTIC

**In functie de :**

- existenta metastazelor
- raspunsul la tratamentul chimioterapic
- efectuarea sau nu a tratamentului chirurgical
- varsta : mai inaintata => mai grav
- paritate – multiparitatea => mai grav
- antecedente obstetricale : mola. avort, sarcina la termen
- nivelul HCG : mai mare => mai grav
- intervalul de timp pina la inceputul chimioterapiei
- metastaze
- marimea tumorii primare
- infiltratul limfocitar peritumoral
- statusul imun

**Mortalitate :**

- fara tratament 100%
- cu tratament 40-60%

# VA MULTUMESC PENTRU ATENTIE!